

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

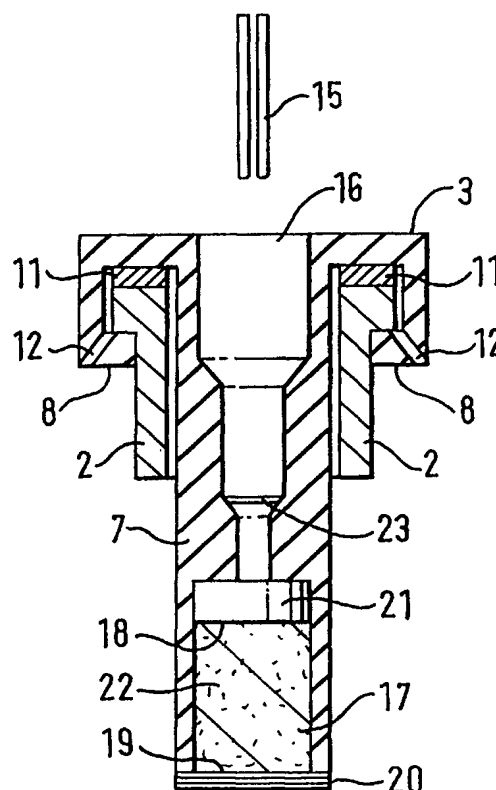
(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61J 1/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/23037 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. April 2000 (27.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07589 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Oktober 1999 (09.10.99) (30) Prioritätsdaten: 198 47 968.9 17. Oktober 1998 (17.10.98) DE 198 47 970.0 17. Oktober 1998 (17.10.98) DE 60/112,380 14. Dezember 1998 (14.12.98) US (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOCHRAINER, Dieter [AT/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4a, D-55411 Bingen am Rhein (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: TWO CHAMBER CARTRIDGE FOR ATOMIZERS**(54) Bezeichnung:** ZWEIKAMMER-KARTUSCHE FÜR VERNEBLER**(57) Abstract**

The present invention relates to a device consisting of a closing cap and a container in the form of a two chamber cartridge in which an active substance and a solvent can be stored separately until the device is used in an atomizer and to an active substance concentrate in which the active substance used for storing is present as a solution or suspension.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung bestehend aus einer Verschlusskappe und einem Behälter in Form einer Zweikammer-Kartusche, in der ein Wirkstoff und ein Lösungsmittel bis zur Verwendung der Vorrichtung in einem Vernebler getrennt gelagert werden können, sowie ein Wirkstoffkonzentrat, in der der Wirkstoff zum Zweck der Lagerung als Lösung oder Suspension vorliegt.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

ZWEIKAMMER-KARTUSCHE FÜR VERNEBLER

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung bestehend aus einer Verschußkappe und einem Behälter in Form einer Zweikammer-Kartusche, in der ein Wirkstoff und ein Lösungsmittel bis zur Verwendung der Vorrichtung in einem Vernebler getrennt gelagert werden können, sowie ein treibgasfreies Wirkstoffkonzentrat, in der der Wirkstoff zum Zweck der Lagerung hochkonzentriert vorliegt. Die erfindungsgemäße Kartusche dient besonders als Container für Arzneimittelformulierungen zur Verwendung in Verneblern zur Erzeugung von Aerosolen für die inhalative oder nasale Applikation, insbesondere zur Verwendung in treibgasfreien Verneblern.

In der internationalen Patentanmeldung WO91/14468 "Atomizing Device and Methods" als auch in der WO 97/12687, dort Figuren 6a und 6b und der dazugehörigen Beschreibung, ist eine Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine Arzneimittellösung mittels hohen Drucks in ein lungengängiges Aerosol überführt und versprüht. Für derartige Anwendungszwecke kann es erforderlich sein, die wirkstoffhaltigen Lösungen so in Behälter abzufüllen, daß nur geringe Luft- und Gasreste mit eingeschlossen werden. Dafür geeignete Behälter sind beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung PCT/EP95/03183 offenbart, auf die für die vorliegende Erfindung ausdrücklich Bezug genommen wird. Die dort beschriebenen Behälter sind vor allem für solche Arzneimittel geeignet, die in Form einer wäßrigen oder ethanolischen Lösung über einen längeren Zeitraum lagerstabil sind.

Um die Lagerfähigkeit von Wirkstoffen in Lösung, die sich bereits nach wenigen Monaten zersetzen, zu erhöhen, offenbart die DE 196 15 422 eine Kartusche, die zwei Kammern zur getrennten Aufbewahrung des Lösungsmittels und eines

pulverförmigen oder als Tablette gepreßten Wirkstoffs aufweist. Die Kartusche ist derart gestaltet, daß beim Einsetzen der Kartusche in eine Vorrichtung zur Erzeugung des Aerosols (Inhalator) die Kammer, die den Wirkstoff enthält, mit einer Kanüle am Inhalator durchstoßen wird, wobei der Wirkstoff mit dem Lösemittel im Behälter in Kontakt kommt und aufgelöst wird. Obgleich diese Kartusche zum Lagern von Inhalationsformulierungen in besagten Behältern viele Vorteile aufweist, kann mitunter die Kanüle des bestimmungsgemäßen Inhalators verstopfen, wenn sie durch die Kammer hindurchgestoßen wird, die den Wirkstoff enthält. Aus diesem Grund können in besagter Kammer auch keine Arzneimittelsuspensionen gelagert werden. Zusätzlich ist nicht immer zu gewährleisten, daß sich als Feststoffe formulierte Wirkstoffe ausreichend schnell in dem Lösungsmittel lösen, so daß die gewünschte Wirkstoffkonzentration nur unter zeitlicher Verzögerung erreicht wird. Dadurch kann ein reibungsloser Einsatz des mit der Kartusche beladenen Inhalators erschwert sein.

Die vorliegende Erfindung löst die Probleme der vorbeschriebenen und aus dem Stand der Technik bekannten Art, indem eine neue Zwei- oder Mehr-Kammer-Kartusche (Container) geschaffen wird, in der zwei oder mehr Bestandteile der Inhalationsformulierung getrennt voneinander aufbewahrt werden können.

Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung bestehend aus einer Verschlusskappe und einem Behälter, die als Kartusche (Container) für Vernebler eingesetzt werden kann. In der Kartusche kann mindestens ein Wirkstoff und ein Lösungsmittel einer zur inhalativen oder nasalen Applikation bestimmten therapeutischen Formulierung solange getrennt gelagert werden bis die Kartusche in den bestimmungsgemäßen Vernebler eingebaut wird. Als Vernebler sind besonders Hochdruckzerstäuber und insbesondere die Hochdruckzerstäuber der WO 91/14468 und der WO 97/12687, dort Figuren 6a und 6b und die dazugehörige Beschreibung, geeignet. Dabei ist die Kartusche so gestaltet, daß die getrennt gelagerten Bestandteile während des Einsetzen der Kartusche in den Inhalator, ohne ein Verstopfen der Kanüle zu verursachen, miteinander vermischt werden können, so

daß sich innerhalb kürzester Zeit, bevorzugt innerhalb weniger Minuten und gegebenenfalls innerhalb weniger Sekunden, die einsatzfertige Arzneimittelzubereitung bildet. Im Kontext der vorliegenden Erfindung ist es unerheblich, ob die zu applizierende Arzneimittelformulierung eine Lösung oder eine Suspension ist, entscheidend ist, daß es sich bei der zu applizierenden Formulierung um eine flüssige Formulierung handelt, die mittels eines Verneblers der oben beschriebenen Art in ein Aerosol für die inhalative oder nasale Applikation überführt werden kann. Zur inhalativen Anwendung mittels des eingangs beschriebenen Inhalators werden im allgemeinen jedoch Lösungsformulierungen gegenüber Suspensionsformulierungen bevorzugt.

Im Rahmen dieser Beschreibung werden die Ausdrücke Vernebler, Zerstäuber, Inhalator und Hochdruckzerstäuber sowie Dosieraerosol und Aerosol gleichwertig nebeneinander als Synonyme benutzt, sofern nicht extra gekennzeichnet.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung ist ähnlich der Erfindung der bereits erwähnten DE 196 15 422 aufgebaut, auf die hiermit ausdrücklich in ihrer Gesamtheit Bezug genommen wird. Wie in der DE 196 15 422 besitzt die erfindungsgemäße Kartusche wenigstens zwei Möglichkeiten zum Aufbewahren von Formulierungen bzw. Formulierungsbestandteilen: den Behälter der Kartusche und eine weitere Kammer, die vorzugsweise in der Verschlußkappe der Kartusche ausgebildet ist. Einige Bestandteile der zu applizierenden Formulierung werden bis zur Verwendung in besagter Kammer gelagert, die restlichen Bestandteile in dem Behälter, darunter der größte Teil der flüssigen Komponente. Diese flüssige Komponente beinhaltet das für die Applikation vorgesehene Lösungs- oder Suspensionsmittel, bzw. den größten Teil davon, bevorzugt ein Lösungsmittel und ggf. weitere Komponenten auf die im Speziellen weiter unten eingegangen wird. Unter dem Begriff „den größten Teil davon“ wird der Teil der zu applizierenden Formulierung verstanden, der nicht bereits zusammen mit dem Wirkstoff in der Kammer vorliegt. Im Folgenden wird nicht streng zwischen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemisch unterschieden, d.h.

der Begriff Lösungsmittel schließt ein Lösungsmittelgemisch mit ein, sofern nicht anders gekennzeichnet. Umgekehrt besteht ein Lösungsmittelgemisch jedoch immer aus mindestens zwei flüssigen, chemisch unterschiedlichen Komponenten.

In der erwähnten Kammer können Wirkstoffe pharmazeutisch stabil über einen längeren Zeitraum von beispielsweise mehreren Monaten oder gegebenenfalls Jahren gelagert werden, insbesondere Wirkstoffe, die in ethanolischen Lösungen nicht über den besagten Zeitraum pharmazeutisch stabil gelagert werden können. Die Kammer ist bevorzugt in der Verschlusskappe ausgebildet, kann sich jedoch auch an einer anderen Stelle der Kartusche, z.B. im Inneren des Behälters befinden.

Aus Gründen der Klarheit wird im weiteren Verlauf dieser Beschreibung der Ausdruck Kammer sowohl für eine Kammer als auch mehrere Kammern gleicher Gestaltung und in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander benutzt, sofern nicht anders gekennzeichnet.

Die Kammer weist wenigstens eine, bevorzugt jedoch zwei Öffnungen aus. Die Verschlusskappe ist so geschaffen, daß der Inhalt der Kammer durch die eine, in jedem Fall ausgebildete Öffnung durch eine äußere Einwirkung in das Innere des Behälters überführt werden kann, auch wenn die Verschlusskappe den Behälter fest verschließt. Diese Öffnung wird im folgenden kurz Innenöffnung genannt.

Daneben kann die Kammer optional eine weitere Öffnung aufweisen. Über diese Öffnung kann im geschlossenen Zustand der Kartusche eine Verbindung zwischen Kammer und Außenumgebung hergestellt werden, so daß z.B. über sie ein Gegenstand, wie z.B. ein Kolben, ein Stopfen, eine Kanüle, eine Kapillare oder ein Stift von außerhalb in die Kammer hinein befördert werden kann. Diese Öffnung wird im Folgenden Außenöffnung genannt. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Begriffe „Innenöffnung“ und „Außenöffnung“ ausschließlich der begrifflichen Unterscheidung dienen und keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die Lage oder die

gegenseitige Orientierung der Öffnungen zulassen. Gegebenenfalls kann die Innenöffnung auch die Funktion der Außenöffnung übernehmen.

In einer bevorzugten Ausführungsform zeichnet sich die Kammer dadurch aus, daß wenigstens eine der Öffnungen, (bzw. in Varianten mit nur einer Öffnung, dieselbe), mit einem beweglichen und die Öffnung dicht verschließenden Kolben verschlossen ist, der zum Öffnen der Kammer durch eine externe Kanüle oder einen externen Stift in die Kammer hinein oder heraus bewegt werden kann.

Die Innenöffnung der Kammer kann entweder durch einen beweglichen Stopfen, durch eine durchstoßbare, leicht abreißbare Membran oder ein anderes bewegliches Dichtungselement verschlossen sein. Die optional ausgebildete Außenöffnung ist durch einen Kolben verschlossen, der derart dimensioniert ist, daß er die Kammer zum einen dicht verschließt, zum anderen jedoch unter Aufwendung einer Kraft in die Kammer hinein bewegt werden kann.

In einigen Ausführungsformen kann dieser Kolben innen hohl sein und eine Öffnung aufweisen. In solchen Varianten kann der Kolben die gesamte Kammer passgenau ausfüllen und in seinem Inneren befindet sich dann der Wirkstoff. Gegebenenfalls ist der Kolben so angeordnet, daß er gleichzeitig die Außenöffnung und Innenöffnung dicht verschließt und keine weiteren Dichtungselemente mehr notwendig sind, um den Wirkstoff in dem Hohlraum des Kolbens dicht verschlossen zu lagern.

Wird die Kartusche in den Inhalator eingesetzt, durchdringt eine am Inhalator ausgebildete Kanüle oder Stift die Verschlusskappe und öffnet dadurch direkt oder indirekt das Dichtungselement der Innenöffnung. Dies kann z.B. dadurch erreicht werden, daß die Kanüle das Dichtungselement bevorzugt ausgehend von einer Stelle außerhalb der Kammer aufreißt, durchstößt, öffnet oder wegbewegt. Gegebenenfalls kann die Kanüle das Dichtungselement, aber auch von einer Stelle innerhalb der Kammer öffnen. Das Dichtungselement kann z.B. eine Siegelfolie sein.

Alternativ kann die Kanüle den Kolben beim Einstecken der Kartusche in den Inhalator in die Kammer hinein drücken, so daß dadurch die Innenöffnung geöffnet wird, z.B. in dem das Dichtungselement entweder direkt von dem Kolben eingerissen, aufgerissen oder geöffnet wird oder es sich aufgrund des in der Kammer aufgebauten Überdrucks öffnet. Der Kolben wird dabei von der Kanüle entweder ganz durch die Kammer geschoben bis er durch die Innenöffnung in den Behälter fällt oder er verbleibt derart in der Kammer, daß er bei der Entnahme von Flüssigkeit durch die Kanüle nicht stört.

Anstelle des die Außenöffnung verschließenden Kolbens kann (können) auch ein oder mehrere andere Äquivalente zur Lösung der diesem Element zugrunde liegenden Aufgabe herangezogen werden. Dazu zählen Stopfen, Kugeln, Stacheln, Plättchen oder Abdichtungen verschiedener Art wie z.B. Siegelfolien, Klemm-, Steck- oder Schraubverschlüsse und dergleichen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann als Kartusche für Inhalatoren sowohl für Monopräparate, als auch für Kombinationspräparate verwendet werden.

Im Fall von Monopräparaten wird der Wirkstoff bevorzugt in einer stabilen Formulierung in der Kammer aufbewahrt, die weiteren Bestandteile der zu applizierenden Arzneimittelzubereitung, darunter der größte Teil der flüssigen Komponente, in dem Behälter.

Im Fall von Kombinationspräparaten, können die aktiven Bestandteile als stabile Formulierung entweder in einer einzigen Kammer aufbewahrt werden oder in verschiedenen. Sind die verwendeten Wirkstoffe von deutlich unterschiedlicher Lagerstabilität, kann der empfindlichere Wirkstoff wie oben beschrieben in der Kammer aufbewahrt werden. Der andere, stabilere Wirkstoff kann zusammen mit dem in dem Behälter befindlichen Lösungs- oder Suspensionsmittel gelagert werden. Das setzt natürlich voraus, daß letzterer über die angestrebte Lagerzeit von mehreren Monaten oder Jahren in dem Lösungsmittel stabil ist.

Dadurch, daß empfindliche Substanzen in einer anderen als der zu applizierenden Formulierung solange aufbewahrt werden können, bis die Kartusche in den Inhalator eingebracht wird, kann die Lagerzeit der so gefüllten Kartusche gegenüber einer mit der fertigen Arzneimittelzubereitung wesentlich verlängert werden. Ein Wirkstoff kann in der Kammer als Pulver, Granulat, in Form einer Tablette, Lösung oder als Suspension aufbewahrt werden. Im Allgemeinen werden zur Lagerung des oder der Stoffe in der Kammer galenische Formulierungen bevorzugt, die nach dem Zusammenführen mit dem Lösungsmittel ein einfaches und schnelles Auflösen des Wirkstoffs in dem Lösungsmittel fördern. Bevorzugt sind Wirkstoffkonzentrate, die einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung darstellen.

Die erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat enthält einen oder mehrere Wirkstoffe, die inhalativ applizierbar sind und bevorzugt für die inhalative Therapie eingesetzt werden können. Daher betrifft die Erfindung auch die Verwendung eines solchen Wirkstoffkonzentrats in der Inhalationstherapie.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat kann durch Verdünnen mit einer pharmakologisch verträglichen Flüssigkeit, die gegebenenfalls pharmazeutische Hilfs- und Zusatzstoffe enthält, in eine Arzneimittelzubereitung (Aerosolformulierung) überführt werden, die unter Zuhilfenahme eines Verneblers in ein inhalierbares Aerosol überführt wird. Dieses Verdünnungsmittel befindet sich bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kartusche bevorzugt in dem Behälter (2). Dabei bestimmt die zu applizierende Arzneimittelzubereitung zusammen mit dem Wirkstoffkonzentrat die genaue Zusammensetzung des Verdünnungsmittels.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat betrifft Lösungen oder Suspensionen, in denen der Wirkstoff hochkonzentriert in einer pharmakologisch geeigneten Flüssigkeit gelöst oder suspendiert vorliegt und die sich dadurch auszeichnen, daß darin der Wirkstoff über einen Zeitraum von mehreren Monaten gegebenenfalls bis zu mehreren Jahren gelagert werden kann, ohne daß die pharmazeutische Qualität beeinträchtigt wird.

Unter dem Begriff „Wirkstoffkonzentrat“ wird eine Lösung oder Suspension eines oder mehrerer Wirkstoffe (Wirkstoffe) verstanden, der (die) hochkonzentriert in einer pharmakologisch verträglichen Flüssigkeit als Lösung oder Suspension vorliegt (vorliegen). Bevorzugt sind Suspensionen, da diese sich als besonders lagerstabil erwiesen.

Unter „hochkonzentriert“ wird eine Konzentration des Wirkstoffs verstanden, die üblicherweise zu hoch ist, um die entsprechende Lösung oder Suspension ohne Verdünnung in therapeutisch vertretbarer Weise für inhalative Zwecke einsetzen zu können. In dem Wirkstoffkonzentrat kann die Konzentration des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) die Konzentration der zu applizierende Arzneimittelzubereitung um das 10-fache bis das 500-fache übersteigen, bevorzugte um das 100- bis 400-fache, insbesondere bevorzugt um das 250-350-fache. Erfindungsgemäß liegt die Wirkstoff-Konzentration in dem Wirkstoffkonzentrat für Suspensionen zwischen 10 mg/ml und 1000 mg/ml, bevorzugt zwischen 75 mg/ml und 1000 mg/ml, besonders bevorzugt zwischen 75 mg/ml und 500 mg/ml, insbesondere bevorzugt zwischen 100 mg/ml und 400 mg/ml und ganz besonders bevorzugt zwischen 250 mg/ml und 350 mg/ml. Bei Lösungen liegt der Konzentrationsbereich bevorzugt 10 mg/ml und 500 mg/ml, besonders bevorzugt zwischen 75 mg/ml und 500 mg/ml, insbesondere bevorzugt zwischen 75 mg/ml und 200 mg/ml und ganz besonders bevorzugt zwischen 75 mg/ml und 150 mg/ml. So kann z.B. Formoterol in einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Formulierung in einer Konzentration zwischen 10 mg/ml und 500 mg/ml, bevorzugt zwischen 75 mg/ml und 500 mg/ml, insbesondere bevorzugt zwischen 100 mg/ml und 400 mg/ml und ganz besonders bevorzugt zwischen 250 mg/ml und 350 mg/ml vorliegen. Zum Zweck der Inhalation muß diese Formulierung dann auf eine Konzentration von ca. 0,9 mg/ml bis 1,5 mg/ml verdünnt werden. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf mg freie Base Formoterol pro ml Wirkstoffkonzentrat.

Als Wirkstoff(e) können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungs- oder Suspensionsmittel löslich sind oder suspendiert werden können. Bei den bevorzugten Wirkstoffen handelt es sich insbesondere um Betamimetika, Anticholinergika, Antiallergika, Leukotrien-Antagonisten und insbesondere um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol,

1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Tropiumchlorid

Benzilsäure-N- β -fluorethylnortropinestermethobromid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Epinastin

Als Steroide:

Flunisolid

Seratrodast

Pranlukast

Butixocort

Deflazacort

Fluticason

Mometason furoat

Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)

Beclomethason, Douglas

Ciclometason

Fluocortin butyl

Deflazacort

Ciclometason

Prednicarbat

Tixocortol-pivalat

Lotrison

Deprodon

Methylprednisolon-Aceponat

Mometason

Hydrocortison-aceponat

Ulobetasol-propionat

Triamcinolon

Meprednison

Dexamethason

Medryson

Fluocinolon acetonid

Dexamethason-21-isonicotinat

Mycophenolate mofetil

Zileuton

Budesonid

Budesonid

Promedrol

Tipredan

Icomethason enbutat

Cloprednol

Halometason

Alclometason

Alisactid

Hydrocortison-butytratpropionat

Alclometason-dipropionat

Canesten-HC

Fluticason-propionat

Halopredon-acetat

Mometasone-furoat

Mometason

Aminoglutethimid

Hydrocortison

Fluorometholon

Betamethason

Fluclorolon acetonid

Paramethason-acetat

- 11 -

Deprodon Propionat	Aristocort-diacetat
Fluocinonid	Mazipredon
Difluprednat	Betamethason valerat
Dexamethasonisonicotinat	Beclomethason-Dipropionat
Fluocortoloncapronat	Formocortal
Triamcinolon-Hexacetonid	Cloprednol
Formebolon	Clobetason
Endrisone	Flunisolid
Halcinonid	Fluazacort
Clobetasol	Hydrocortison-17-Butyrat
Diflorason	Fluocortin
Amcinonid	Betamethason Dipropionat
Cortivazol	Betamethasonadamantoat
Fluodexan	Trilostan
Budesonid	Clobetason
Demetex	Trimacinolon Benetonid
9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadien-17.beta.-carboxysäure-methylester-17-propionat.	

Salbutamol, Tiotropium und / oder Formoterol und deren Salze, insbesondere Formoterol, werden in dem Konzentrat bevorzugt als Suspensionen formuliert.

Unter dem Begriff „pharmakologisch geeignete Flüssigkeit“ wird im Sinn der vorliegenden Erfindung ein Lösungs- oder Suspensionsmittel verstanden, das kein verflüssigtes Treibgas ist. Bevorzugt sind polare Flüssigkeiten, insbesondere bevorzugt sind protische Flüssigkeiten.

Beispiele für polare Lösungs- oder Suspensionsmittel für das Wirkstoffkonzentrat sind z.B. Dimethylsulfoxid oder Verbindungen, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Wasser oder Alkohole - insbesondere Ethanol, Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol,

Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester u.ä..

Beispiele für protische Flüssigkeiten, die im Kontext der Erfindung die am stärksten bevorzugten Lösungs- bzw. Suspensionsmittel sind, sind Wasser, wäßrige Salzlösungen mit einem oder mehreren pharmakologisch verträglichen Salz(en), Ethanol oder einem Gemisch daraus.

Im Fall von wäßrigen Ethanol- Gemischen liegt das Volumenverhältnis Ethanol zu Wasser bzw. zur wäßrigen Salzlösung zwischen 5:95 und 99:1, bevorzugt zwischen 40:60 und 96:4, insbesondere bevorzugt zwischen 75:25 und 96:4. Ein besonders bevorzugtes Verhältnis liegt zwischen 40:60 und 60:40.

Für eine Salzlösung als Lösungs- oder Suspensionsmittel oder als Bestandteil davon besonders gut geeignete Salze sind solche die nach Applikation keine oder nur eine vernachlässigbar geringe pharmakologische Wirkung entfalten.

Salzlösungen werden bevorzugt bei Suspensionskonzentraten eingesetzt. Durch den Salzzusatz wird das Lösungsvermögen von Wasser für den (die) Wirkstoff(e) deutlich reduziert, so daß ein die suspendierten Teilchen stabilisierender Effekt erzielt wird. Gegebenenfalls können gesättigte Salzlösungen verwendet werden. Die Menge an Salz hängt dabei von der exakten Zusammensetzung des Lösungs- oder Suspensionsmittels ab und seinem Vermögen den Wirkstoff zu lösen. Z.B. sollte in einer wäßrigen Suspensionen von Formoterol im Sinn des erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrats Formoterol zu weniger als 0,5% gelöst vorliegen, bevorzugt zu weniger als 0,1 %, wobei sich die Angaben auf die Gesamtmenge (Gewicht) an Formoterol beziehen. Liegt die gelöste Menge dennoch über den angegebenen Werten, kann es durch Zugabe von Salz unterhalb dieser Werte gesenkt werden.

In der Regel kann die Löslichkeit durch Salzzugabe auf die Hälfte gesenkt werden, in manchen Fällen auf ein Fünftel oder noch niedriger.

Bevorzugt sind Salzlösungen mit einem Salzgehalt von bis zu 50 Gew%, insbesondere bevorzugt bis zu 20 Gew.%.

Als Salze können sowohl anorganische als auch organische Salze verwendet werden. Bevorzugt sind anorganische Salze wie Natriumchlorid, Alkali- oder Ammonium-Halogensalze. Besonders bevorzugt ist Natriumchlorid. Als organische Salze eignen sich beispielsweise die Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalze der folgenden Säuren: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure.

Dem Lösungs- oder Suspensionsmittel können Co-Solventien zugesetzt werden. Co-Solventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) zu erhöhen.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester, sofern sie nicht bereits das Lösungs- oder Suspensionsmittel sind.

Dem erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrat können auch weitere Hilfs- und Zusatzstoffe zugesetzt werden.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften des Wirkstoffkonzentrats oder der durch Verdünnung erhaltbaren, für inhalative Applikation geeigneten Arzneimittelzubereitung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe zur Stabilisierung von Suspensionen, sonstige

Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe.

Als oberflächenaktive Substanzen kann das Wirkstoffkonzentrat beispielsweise Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat oder andere aus dem Stand der Technik bekannte oberflächenaktive Stoffe (Surfactants) in der üblichen Konzentration enthalten.

Es hat sich gezeigt, daß der Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt in Kombination mit einem Komplexbildner, zu einer Verbesserung der Stabilität (Lagerstabilität) von einigen Arzneimitteln führt, die Ethanol als Lösungsmittel enthalten, insbesondere steroidhaltigen Arzneimitteln. Dies gilt im Besonderen für Arzneimitteln Zubereitungen, die Formoterol, Flunisolid bzw. sein Hydrat oder Hemihydrat oder Budesonid als Wirkstoff enthalten.

Beispiele für diesbezüglich bevorzugte anorganische Säuren sind: Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure.

Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure u. andere. Bevorzugte Säuren sind Salzsäure und/oder Fumarsäure

Die Konzentration der Säure wird so gewählt, daß das Wirkstoffkonzentrat einen pH-Wert von 2,0 bis 7,0, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und ganz bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 aufweist.

Als Komplexbildner, die allein oder in Kombination mit einer Säure verwendet werden können, sind beispielsweise EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure, bzw. ein

Salz davon, wie beispielsweise das Dinatriumsalz), Zitronensäure, Nitritotriessigsäure und deren Salze. Bevorzugter Komplexbildner ist EDTA.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um das Konzentrat vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat.

Als Antioxidantien eignen sich die bekannten pharmakologisch verträglichen Antioxidantien, besonders Vitamine oder Provitamine wie sie im menschlichen Organismus vorkommen, beispielsweise Ascorbinsäure oder Vitamin E.

Liegt der Wirkstoff oder liegen die Wirkstoffe in dem erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrat als Suspension vor, werden die Teilchen bevorzugt in einer Partikelgröße von bis zu 20 μm formuliert, bevorzugt bis zu 10 μm und insbesondere bevorzugt bis zu 5 μm .

Bevorzugte Wirkstoffkonzentrate enthalten nur einen oder zwei Wirkstoff(e), besonders bevorzugt sind Wirkstoffkonzentrate mit einem Wirkstoff.

Suspensionen sind als Wirkstoffkonzentrat am stärksten bevorzugt.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat hat den Vorteil, daß ein Wirkstoff so formuliert werden kann, daß er über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Dabei ist es nicht notwendig, daß das Konzentrat abgesehen von der Wirkstoffkonzentration der Zusammensetzung der fertigen Arzneimittelzubereitung entspricht. Zum Beispiel kann das Konzentrat in seinem pH-Wert erheblich von dem pH-Wert der zu applizierenden Arzneimittelzubereitung abweichen, wenn dadurch eine stabilere Lösung oder Suspension eines Wirkstoffs möglich wird.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat ist als solches üblicherweise nicht direkt zur medizinischen Verwendung, insbesondere zur inhalativen Applikation geeignet. Wie bereits geschildert, besteht eine Verwendung des Wirkstoffkonzentrats darin, es in eine Arzneimittelzubereitung (Aerosolformulierung) zu überführen. Dabei wird unter dem Begriff „Arzneimittelzubereitung“ eine Formulierung eines Arzneimittels verstanden, die zur inhalativen Applikation geeignet ist und bei der ein Arzneimittel oder Arzneimittelgemisch in der notwendigen und / oder empfohlenen Konzentration appliziert werden kann (können).

Die Arzneimittelzubereitung ist bevorzugt derart, daß sie die mittels eines geeigneten Verneblers inhalativ applizierbar ist.

Eine bevorzugte Maßnahme zur Überführung des Wirkstoffkonzentrats in eine applizierbare Arzneimittelzubereitung, stellt das Verdünnen des erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrats durch ein pharmakologisch geeignetes Lösungs- oder Suspensionsmittel dar.

Um die zu applizierende Arzneimittelzubereitung zu erhalten, wird das Wirkstoffkonzentrat soweit verdünnt, daß die inhalierfertige Arzneimittelzubereitung entsteht. Die zu applizierende Arzneimittelzubereitung bestimmt zusammen mit dem Wirkstoffkonzentrat in der Kammer (17) die genaue Zusammensetzung des Verdünnungsmittels in dem Behälter (2).

Beispiele für Formulierungen, die zur Applikation geeignet sind, werden in der WO 97/01329 offenbart, auf die hiermit ausdrücklich inhaltlich Bezug genommen wird. Sollen solche Formulierungen im Kontext der vorliegende Erfindung appliziert werden, sind das Wirkstoffkonzentrat in der Kammer (17) und das Verdünnungsmittel im Behälter (2) so zu wählen, daß sie, wenn sie miteinander vermischt sind, eine Formulierung gemäß oder analog der WO 97/01329 bilden.

In einer solchen applizierbaren Formulierung liegt der Anteil des gelösten Arzneistoffes an der fertigen Arzneimittelzubereitung im allgemeinen zwischen 0.001 und 5 % - vorzugsweise zwischen 0.05 und 3%, insbesondere 0.01 und 2%, wobei sich die Angaben auf Gew. % beziehen. Im Fall von Lösungen als fertige Arzneimittelzubereitung ist die maximale Konzentration des Arzneistoffes abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Als Lösungs- oder Suspensionsmittel für die fertige, d.h. für die inhalative oder nasale Applikation geeignete Arzneimittelzubereitung im Sinne der vorliegenden Erfindung werden u.a. wäßrige Lösungen oder wäßrige Salzlösungen, bevorzugt wäßrige Lösungen, angestrebt, die Ethanol enthalten können. Bevorzugt sind Lösungen mit mindestens 30% (v/v) Ethanol, besonders bevorzugt mit mindestens 50 % (v/v). Insbesondere bevorzugt sind Lösungen mit einem Ethanolgehalt von über 95 % (v/v). Die Konzentrationsangabe erfolgt in Volumen Prozent (v/v), wobei der Rest Wasser bzw. die wäßrige Salzlösung ist. Ganz besonders bevorzugt ist Ethanol, das bereits geringe Mengen Wasser enthält - beispielsweise 96% Ethanol, 4% Wasser (v/v) - so daß es nicht mehr hygroskopisch ist und azeotrop verdampft.

Die zu applizierende Arzneimittelzubereitung bestimmt zusammen mit dem Wirkstoffkonzentrat der Kammer (17) die genaue Zusammensetzung des Verdünnungsmittels in dem Behälter (2).

Die einsatzfähige Arzneimittelformulierung wird bevorzugt erst mit dem Einfügen der Kartusche in den Inhalator fertiggestellt, da erst hierdurch die Bestandteile der Kammer (17) mit denen des Behälters (2) vermischt werden. An dieser Stelle sei angemerkt, daß die einzelnen Komponenten oder Inhaltsstoffe des Verdünnungsmittels so definiert sind, wie im Zusammenhang mit dem Wirkstoffkonzentrat angegeben, sofern diese Komponenten oder Inhaltsstoffe dort beschrieben wurden oder sofern es nicht anders gekennzeichnet ist.

Zum Zweck der Verdünnung bevorzugte Lösungs- oder Suspensionsmittel sind treibmittelfreie Flüssigkeiten, bevorzugt polare, insbesondere bevorzugt protische Flüssigkeiten.

Besonders bevorzugte Verdünnungsmittel sind Wasser, wäßrige Salzlösungen mit einem oder mehreren pharmakologisch verträglichen Salz(en), Ethanol oder einem Gemisch daraus, besonders bevorzugt sind Wasse-Ethanol-Gemische. Im Fall von wäßrigen Ethanol- Gemischen liegt das Volumenverhältnis Ethanol zu Wasser bzw. zur wäßrigen Salzlösung derart, daß die inhalierfertige Arzneimittelzubereitung eine Formulierung mit mindestens 30% (v/v) Ethanol, besonders bevorzugt mit mindestens 50 % (v/v). Insbesondere bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen mit einem Ethanolgehalt von über 95 % (v/v). Die Konzentrationsangabe erfolgt in Volumen Prozent (v/v), wobei der Rest Wasser bzw. die wäßrige Salzlösung ist. Ganz besonders bevorzugt ist Ethanol, das bereits geringe Mengen Wasser enthält - beispielsweise 96% (v/v) Ethanol - so daß es nicht mehr hygroskopisch ist und azeotrop verdampft.

Es ist weder selbstverständlich noch notwendig, daß das Verdünnungsmittel identisch mit dem Lösungs- oder Suspensionsmittel des Wirkstoffkonzentrats ist. Gegebenenfalls kann letzteres auch nur einen oder wenige Bestandteile des Verdünnungsmittels aufweisen.

Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die bereits im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrat erwähnten Co-Solventien und/oder Hilfs- oder Zusatzstoffe und/oder Wirkstoffe auch oder nur in dem Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert vorliegen können.

Bevorzugte Ausführungsformen des Verdünnungsmittels enthalten Konservierungsmittel und/oder Komplexbildner.

Gegebenenfalls kann in dem Verdünnungsmittel eine Puffersubstanz, wie z.B. Trinatriumphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Na-EDTA, EDTA, Gemische daraus u.a. aus dem Stand der Technik bekannte Stoffe vorhanden sein. Bevorzugt sind Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Trinatriumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Trikaliumhydrogenphosphat und Gemische daraus. Puffersubstanzen sind besonders dann von Vorteil, wenn das erfindungsgemäße lagerfähige Wirkstoffkonzentrat einen pH-Wert aufweist, der deutlich von dem für die Applikation gewünschten abweicht, z.B. wenn dies die Stabilität des Wirkstoffs während der Lagerung erhöht. In diesem Fall liegt die Puffersubstanz im Verdünnungsmittel in einer solchen Konzentration vor, daß nach Vermischen des Wirkstoffkonzentrats mit dem Verdünnungsmittel eine applikationsfähige Aerosolformulierung mit dem gewünschten pH-Wert, bevorzugt zwischen 2,0 und 7,0, besonders bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und ganz besonders bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 vorliegt.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner, der bevorzugt aus einem im Zusammenhang mit der Wirkstoffkonzentrat genannten Komplexbildner ausgewählt wird. Die Menge an Komplexbildner beträgt bis zu 100 mg/100 ml bevorzugt bis zu 50 mg /100ml. Bevorzugter Komplexbildner ist EDTA. Eine bevorzugte Arzneimittelzubereitung enthält beispielsweise in der zu applizierende Arzneimittelzubereitung 1,667 Gew.% Flunisolid, 0.01 mg/100 ml EDTA und Ethanol (96 % v/v) als Lösungsmittel. Durch Zusatz von Säure (Salzsäure) ist ein pH zwischen 3.0 und 4.0, bevorzugt 4.0 eingestellt.

Enthält das Verdünnungsmittel einen oder mehrere Wirkstoffe, so kann das Verdünnungsmittel zum Stabilisieren eine organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt in Kombination mit einem Komplexbildner, enthalten, insbesondere bei steroidhaltigen Arzneimitteln. Dies gilt im Besonderen für Arzneimittelzubereitungen,

die Formoterol, Flunisolid bzw. sein Hydrat oder Hemihydrat oder Budenosid als Wirkstoff enthalten.

Wie bereits erwähnt, bestimmt die zu applizierende Arzneimittelzubereitung zusammen mit dem Wirkstoffkonzentrat die genaue Zusammensetzung des Verdünnungsmittels.

Bevorzugte Arzneimittelzubereitungen enthalten einen oder zwei Wirkstoffe, besonders bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen mit einem Wirkstoff.

Weder das erfindungsgemäße lagerfähige Wirkstoffkonzentrat noch die durch Verdünnung erhaltene zu applizierende Arzneimittelzubereitung enthält ein Treibmittel.

Bevorzugt findet das Vermischen bei Umgebungstemperatur und Normaldruck statt. Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrats besteht darin, daß es sich durch Verdünnen innerhalb von sehr kurzer Zeit, beispielsweise innerhalb weniger Minuten oder gegebenenfalls innerhalb von wenigen Sekunden in eine therapeutisch wirksame und/oder zur Verwendung in einem Vernebler geeignete Formulierung überführen läßt. Dabei kann das Vermischen auch von Patienten, durchgeführt werden, die in der Regel kein pharmazeutisches Wissen besitzen.

Alternativ zu der bisher beschriebenen Aufteilung der einzelnen Bestandteile der zu applizierenden Arzneimittelzubereitung zum Zweck der Inhalation kann auch in dem Behälter (2) der Wirkstoff gelagert werden, bevorzugt als eine lagerfähige Lösung oder Suspension, die nicht notwendigerweise der zu applizierenden Arzneimittelzubereitung entspricht. Die Konzentration der Wirkstoffe entspricht in diesem Fall bereits der Konzentration der oben beschriebenen zu applizierenden Arzneimittelzubereitung (plus/minus 10 Gew.%). Die Kammer (17) enthält dann die weiteren Hilfs- und Zusatzstoffe, bevorzugt die oben erwähnten, um die zu

applizierende Arzneimittelzubereitung herzustellen. Diese können dann als Pulver, Tabletten, Suspensionen oder Lösungen vorliegen.

Beispielsweise kann ein Wirkstoff als Lösung oder Suspension in dem Behälter (2) bei einem pH-Wert aufbewahrt werden, der saurer oder basischer ist als derjenige der zu applizierenden Arzneimittelzubereitung. In diesem Fall enthält die Kammer (17) beispielsweise Puffersubstanzen, bevorzugt die oben beschriebenen. Beim Einstecken der Kartusche in den Inhalator wird dann der für die Applikation erwünschte pH-Wert durch Vermischen der Inhaltsstoffe der Kammer (17) mit der Formulierung in dem Behälter (2) hergestellt. Beispielsweise kann eine flüssige Formulierung mit Tiotropiumbromid als Wirkstoff in dem Behälter (2) bei einem pH-Wert kleiner oder gleich 3,0 gelagert werden. In der Kammer (17) befinden sich dann Puffersubstanzen, wie z.B. die oben genannten, beispielsweise Natrium- und Kalium- Di- und Monohydrogenphosphate, in einer Menge, die gewährleistet, daß sich beim Vermischen dieser Puffersubstanzen mit der Tiotropium-Formulierung ein pH-Wert von 3,0 bis 7,0, bevorzugt 3,0 bis 4,0 einstellt. Diese Angaben stellen lediglich eine Auswahl der Formulierungsmöglichkeiten für Tiotropiumbromid dar und sind nicht notwendigerweise identisch für andere der erwähnten Wirkstoffe. Auch kann der Wirkstoff im Behälter (2) als Suspension gelagert werden und in der Kammer (17) ein pharmakologisch verträgliches Lösungsmittel, so daß beim Vermischen eine Lösungsformulierung entsteht.

Das bevorzugte Volumen der Formulierungen in der Kammer (17) und dem Behälter (2) wird maßgeblich durch die Volumina der Kammer (17) und des Behälters (2) vorgegeben. Zum Zweck der Lagerung in der oben erwähnten Kartusche wird in bevorzugten Ausführungsformen die Menge des erfindungsgemäßen, lagerfähigen Wirkstoffkonzentrats so gewählt, daß sie einem Volumen von 0,001 bis zu ca. 0,05 ml, bevorzugt von 0,001 bis zu 0,02 ml entspricht.

Die oben genannten Beispiele machen deutlich, daß in der vorliegenden Zweikammer-Kartusche verschiedenen Komponenten einer zu applizierenden Wirkstoff-

Formulierung bis zum Einsatz der Kartusche in den bestimmungsgemäßen Inhalator getrennt gelagert werden können. Dabei ist es nicht notwendig, daß die so gelagerten Komponenten für sich applikationsfähig sind. Wesentlich ist nur, daß die so gelagerten Komponenten beim Einsatz der Kartusche in den bestimmungsgemäßen Inhalator so miteinander vermischt werden, daß dabei die gewünschte, zu applizierende Formulierung entsteht.

Beschreibung der erfindungsgemäßen Kartusche im Detail

Nachfolgend wird die Erfindung unter Zuhilfenahme konkreter Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Figur 1 zeigt einen axialen Schnitt entlang der Längsachse der erfindungsgemäßen Kartusche (1) bestehend aus einem Behälter (2) für das Lösungsmittel und einer Verschlusskappe (3), bei der im wesentlichen nur die Verschlussmerkmale aufgeführt sind. Die weiteren Charakteristika der Verschlusskappe (3) werden in den nachfolgenden Fig. 3 bis 11 näher beschrieben.

Figur 2 zeigt eine Ausführungsform der Verschlusskappe (3) mit alternativer Verschlusstechnik, wobei analog Fig. 1 nur die Verschlussmerkmale detailliert ausgeführt sind. Der Behälter (2) ist nur angedeutet.

Die Fig. 3 zeigt eine Ausführungsform der Verschlusskappe (3) mit Kammer (17), einem Kolben (21) und einer Führungsröhre (16) in axialem Schnitt.

Fig. 4a bis 4g zeigen verschiedene Ausführungsformen des Kolbens (21) in axialem Schnitt.

Fig. 5 zeigt eine Ausführungsform der Verschlusskappe (3) mit einem hohlen Kolben (21) in axialem Schnitt.

Fig. 6 zeigt eine weitere Ausführungsform der Verschlusskappe (3) mit einem hohlen Kolben (21) in axialem Schnitt.

Fig. 7 zeigt eine weitere Ausführungsform der Verschlusskappe (3) mit einem hohlen Kolben (21) in axialem Schnitt.

Fig. 8 zeigt eine weitere Ausführungsform der Verschlusskappe (3) mit einem hohlen Kolben (21) in axialem Schnitt.

Fig. 9 zeigt eine Ausführungsform der Verschlusskappe (3) mit einem Kolben (21), einer Führungsröhre (16) und einer Kammer (17), in der zwei Kompartimente ausgebildet sind, in axialem Schnitt.

Fig. 10 zeigt eine Ausführungsform der Verschlusskappe (3) ohne passgenaue Führungsschiene für die Kanüle (15) in axialem Schnitt.

Fig. 11 zeigt eine Ausführungsform der Verschlusskappe (3), bei der die Kammer (17) nur eine Öffnung aufweist, die mit einem Kolben (21) verschlossen ist.

Fig. 12 zeigt eine Ausführungsform mit einer abreißbaren Kammer (17) am Stutzen (7).

Figur 1 zeigt einen axialen Schnitt entlang der Längsachse der erfindungsgemäßen Kartusche (1), bestehend aus einem Behälter (2) für das Lösungsmittel und einer Verschlusskappe (3). In der Zeichnung sind nur solche Charakteristika der Verschlusskappe (3) aufgenommen, die zum Verschließen des Behälters (2) notwendig sind. Auf die weiteren Charakteristika der Verschlusskappe (3) wird erst in den nachfolgenden Figuren näher eingegangen.

Der erfindungsgemäße Behälter (2) besteht aus einem „Mantel“ (4) und einem leicht verformbaren Innenbeutel (5). Der Innenbeutel (5) kleidet die Innenwandung des

Mantels (4) aus, ist aber bis auf einen Bereich am Hals des Behälters (2) und dem Steg (6) nicht fest mit dem Mantel (4) verbunden. Der Vorteil des so befestigten, verformbaren Innenbeutels liegt darin, daß aus ihm eine Flüssigkeit über eine Kanüle entnommen werden kann, ohne daß sich in seinem Inneren ein Unterdruck aufbaut, der einer weiteren Entnahme entgegenwirkt oder daß der Innenbeutel während der Entnahme der Flüssigkeit unvorteilhaft zusammenfällt.

Im Folgenden, insbesondere in den nachfolgenden Patentansprüchen, wird nicht mehr zwischen „Behälter (2)“, Mantel (4) und „Innenbeutel (5)“ näher differenziert, sondern es wird ausschließlich der Begriff „Behälter (2)“ verwandt.

Die Verschlusskappe (3) weist eine Einrichtung - hier in Form eines eintauchenden Stutzens (7) - auf, durch die während des Verschlussvorganges ein Teil des Inhalts aus dem Behälter (2) verdrängt wird. Bevorzugt ist der Stutzen (7) derart, daß er - wenn die Verschlusskappe (3) den Hals des Behälters (2) fest verschließt - den Innenmantel des Halses des Behälters (2) nicht berührt oder nur so berührt, daß im geschlossenen Zustand der Kartusche eine Spalt zwischen dem Innenmantel des Behälters (2) und dem Stutzen (7) besteht, der erlaubt daß während des Verschlussvorgangs Gas oder Flüssigkeit aus dem Inneren des Behälters (2) entlang dem Stutzen entweichen kann. Alternativ kann der Stutzen (7) an seiner Oberfläche auch einen oder mehrere über die gesamte Länge des Stutzens (7) senkrecht verlaufende Einkerbungen aufweisen, über die während des Verschlussvorgangs Gas oder Flüssigkeit aus dem Inneren des Behälters (2) entweichen kann (nicht dargestellt). In diesem Fall kann der Außendurchmesser des Stutzens (7) dem Innendurchmesser der Behälterhalses entsprechen.

Im geschlossen Zustand verschließt die Kappe (3) den Behälter (2) dicht, so daß kein Gas oder keine Flüssigkeit mehr aus dem Inneren des Behälters (2) austreten kann.

Ein innenliegender umlaufender Wulst (8) am unteren Rand des Kopfes der Verschlusskappe (3) rastet in der Verschlussposition unterhalb eines an der Außenseite des Behälterhalses umlaufenden zylindrischen Ringes (9) ein. In der

Verschlußposition wird der Zwischenraum zwischen dem flachen Teil der Verschlußkappe (3) und dem oberen Rand des Behälterhalses, der ggf. zur besseren Abdichtung mit einer umlaufenden Rippe (10) versehen ist, durch einen Dichtungsring (11) ausgefüllt und damit der Innenraum des Behälters (2) abgedichtet. Der Innendurchmesser des Dichtungsringes (11) wird zweckmäßig so gewählt, daß er an dem Stutzen (7) eng anliegt. Über eine oder mehrere Entlüftungsöffnung(en) (12) am Kopf der Verschlußkappe (3) kann das durch den Verschlußvorgang aus dem Inneren des Behälters (2) verdrängte Medium (Gas, Luft oder Flüssigkeit) entweichen. Die Entlüftungsöffnung(en) (12) kann (können) sich auch an anderen Stellen der Kartusche befinden, etwa seitlich in dem zylindrischen Teil der Kappe.

Fig. 2 zeigt eine Ausführungsform im axialen Querschnitt bei der die Verschlußkappe (3) durch eine Hülse (13) aus Aluminium, die gecrimpt wird, verschlossen wird. In der Zeichnung sind wieder nur die Charakteristika der Verschlußkappe (3) dargestellt, die zum Verschließen des Behälters (2) notwendig sind. Alle weiteren Charakteristika der Verschlußkappe (3) werden in den nachfolgenden Figuren näher erläutert. Der Behälter (2) ist nur angedeutet.

Die Hülse (13) ist derart gestaltet, daß sie eine zentrale Öffnung (14) zur Durchführung der Kanüle (15) aufweist. Die Fortsetzung der Öffnung (14) als Führungsrohr (16) für die Kanüle (15) durch die Verschlußkappe (3) ist nur angedeutet.

Die Öffnung (14) kann durch ein Septum als Originalitätsverschluß oder zum Schutz vor Staub und anderen Verunreinigungen verschlossen sein. Diese Verschlußtechnik ist beispielsweise bei Injektionsampullen bekannt. Ein derartiger Originalitätsverschluß kann auch in einer Verschlußkappe nach Fig. 1 ausgebildet sein.

In den nachfolgenden Figuren 3 bis 11 sind verschiedene Ausführungsformen der Verschlußkappe (3) im axialen Schnitt dargestellt. Die Kammer (17) ist als integraler

Bestandteil des Stutzens (7) dargestellt. Der Behälter (2) ist nicht abgebildet. Alle Figuren zeigen die Verschlusskappe mit einem Verschlusssystem, wie es in Figur 1 dargestellt ist. Analoge Ausführungsformen können auch ein Verschlusssystem gemäß Fig. 2 aufweisen, sind jedoch nicht dargestellt.

Fig. 3 zeigt eine Ausführungsform einer Verschlusskappe (3) im axialen Schnitt. Zentrales Element der Verschlusskappe (3) ist eine Kammer (17), die mit dem Fuß des Stutzens (7) abschließt und den oder die oben beschriebenen Inhaltsstoff(e) (22) enthält, bei denen es sich z.B. um einen oder mehrere Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Zusatzstoffe, handeln kann, die z.B. als Lösungs- oder Suspensionkonzentrat, als Pulver, Granulat oder einer anderen der oben beschriebenen Formen vorliegen können. Bevorzugt enthält die Kammer das oben beschriebene Wirkstoffkonzentrat. Die Kammer (17) weist zwei Öffnungen auf, (18) und (19). Durch die Öffnung (18) kann ein Gegenstand von außen in die Kammer (17) eingeführt werden, durch die Öffnung (19) kann der Inhalt der Kammer (17) in den Behälter (2) entleert werden. Die Öffnung (19) ist mit einer Abtrennung (20) verschlossen, die über diese hinausgeht und fest mit dem Stutzen (7) verbunden ist. Die Öffnung (18) ist durch einen Kolben (21) verschlossen. Von der Kopfseite der Verschlusskappe (3) führt eine Führungsröhre (16) für eine Kapillare oder Kanüle (15) zur Entnahme von Flüssigkeit bis zu dem Kolben (21). In der Führungsröhre kann ein Septum oder eine O-Ring Dichtung (23) ausgebildet sein.

Die Position der Abtrennung (20) bzw. des Kolbens (21) kann in weiten Bereichen des Innenraums des Stutzens (7) variieren, bevorzugt ist sie jedoch in Abhängigkeit der Menge an Inhaltsstoff(en) (22) so angeordnet, daß der durch die Abtrennung (20) bzw. die Abtrennung (20) und den Kolben (21) gebildete Innenraum möglichst geringe Menge an Gasvolumen (Luft), bevorzugt keinerlei Gasvolumen, umfaßt.

Die Abtrennung (20) kann beispielsweise eine durch Druck einreißbare oder durch einen spitzen oder scharfen Gegenstand leicht aufreißbare Folie sein. Bevorzugt sind angeschweißte diffusionsdichte Siegelfolien. Derartige Siegelfolien können z.B.

eine Aluminiumschicht enthalten. In einer Ausführungsform kann die Abtrennung (20) an ihrer Verbindung zur Seitenwand des Stutzens (7) Schwachstellen aufweisen, so daß sie an diesen Schwachstellen aufreißt, wenn auf sie ein Druck oder eine Kraft ausgeübt wird. Alternativ zu einer Siegelfolie kann die Öffnung (19) auch durch einen Stopfen oder Kolben verschlossen sein (nicht abgebildet).

Der Kolben (21) ist aus einem Material, das so hart ist, daß eine abgerundete Kanüle nicht hindurch stechen kann, bzw. so unelastisch, daß der Kolben nicht an der Kanüle haften bleibt, wenn die Kanüle fest auf ihn drückt. Bevorzugtes Material ist ein Elastomer, Weichplastik und/oder Kunststoffe wie Polyethylen, Silikon, EPDM (Ethylen-Propylen-Dien-Copolymer).

Die Form des Kolbens (21) kann z.B. zylinderartig sein. In jedem Fall ist er dergestalt, daß er die Öffnung, für die er vorgesehen ist, dicht verschließt. Bevorzugt weist der Kolben (21) eine Länge auf, die größer als der Durchmesser ist, z.B. um einen Faktor zwischen 1,2 bis 2,0, bevorzugt um den Faktor 1,5. Dadurch wird der Kolben (21), wenn er bewegt wird, entlang seiner Mantelfläche geführt und ein Querstellen verhindert. In Fig. 4a bis 4g sind weitere Ausführungsformen des Kolbens (21) dargestellt, bei denen eine oder mehrere Dorn(en) oder Schneid(en) (Fig. 4a und 4b) ausgebildet sind, bei denen eine Seite abgeschrägt ist (Fig. 4c) oder bei der der Kolben (21) spitz zuläuft (Fig. 4d). Die ausgebildeten Dornen oder Schneiden können von geringem Durchmesser sein (μm bis mm) und sind höchstens so lang, daß sie in der Ausgangsposition des Kolbens (21), d.h. bevor der Kolben (21) durch die Kanüle (15) bewegt wird, bis zur Abtrennung (20) reichen oder bis kurz davor.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des Kolbens (21) ist in Figur 4e dargestellt. Der Kolben weist eine Aussparung (28) in Form eines Hohlraums auf, der nach einer Seite hin offen ist. Die Öffnung der Aussparung (28) weist zum Kopf der Verschlusskappe (3) hin, also in Richtung Kapillare oder Kanüle (15). Der Innendurchmesser der Öffnung bzw. der Aussparung (28) ist größer als der

Außendurchmesser der Kanüle (15). Im Querschnitt hat der Kolben (21) die Form eines U mit ggf. eckig ausgebildeten Kanten. Der Boden der Aussparung (28) bildet die Stelle des Kolbens (21) an der die Kanüle (15) angreifen kann, um den Kolben (21) in oder durch die Kammer (17) zu drücken. Der Vorteil dieser Gestaltung und Anordnung besteht darin, daß sich der Kolben (21) durch den Druck der Kanüle (15) auf den Boden der Aussparung (28) an dem gegenüberliegenden Ende leicht verjüngen kann, also an der Seite des Kolbens (21), die die Öffnung (18) unmittelbar verschließt. D.h. durch das Drücken der Kanüle (15) geht im Querschnitt die Form des Kolbens (21) von der U-Form annäherungsweise in die eines V über. Dadurch wird eine vereinfachte Passage des Kolbens (21) durch die Öffnung (18) erreicht. Ein weiterer Vorteil dieser durch den Druck der Kanüle (15) verursachten Gestaltänderung des Kolbens (21) besteht darin, den Druck des Kolbens (21) auf die ihn haltenden Wände zu verringern, so daß selbst ein fest sitzender Kolben (21) gelöst und von der Kanüle (15) ohne Verkanten bewegt werden kann. Diese Ausführungsform ist besonders dann von Vorteil, wenn der Kolben (21) wie z.B. in Fig. 3 dargestellt, die Kammer (17) von innen gegen die Öffnung (18) verschließt.

In Figur 4 f ist ein Kolben (21) mit einem Hohlraum (24) dargestellt, der passgenau oder annähernd passgenau die gesamte Kammer (17) der Länge und Breite nach ausfüllt. Unter passgenau wird in diesem Zusammenhang verstanden, daß der Kolben (21) die gleichen Außendimensionen aufweist wie das Innere der Kammer (17) oder gegebenenfalls um bis zu 5% breiter ist als die Kammer (17). Unter annähernd passgenau wird verstanden, daß der Kolben (21) im Durchmesser und/oder in der Länge geringfügig kleiner ist als das Innere der Kammer (17). Bevorzugt ist der Kolben (21) als passgenauer Kolben ausgebildet. Eine solche Variante kann beim Befüllen der Verschlusskappe (3) von Vorteil sein, aber auch beim Durchführen des Kolbens durch die Kammer (17) mittels der Kanüle (15). Der Kolben (21) kann dabei so in die Kammer eingebettet sein, daß die Öffnung des Hohlraums (24) durch die Abtrennung (20) verschlossen wird (Fig. 5), oder daß die Öffnung des Hohlraums (24) durch die Seitenwand der Kammer (17) dicht verschlossen wird (Fig. 6). Die Variante 4g zeigt eine andere Ausführungsform

eines Kolbens (21) der in Fig. 4f dargestellten Art im axialen Schnitt, wobei der Hohlraum (24) durch eine Trennwand in zwei Kammern zur getrennten Aufbewahrung von verschiedenen Inhaltsstoffen der Kammer (17) aufgeteilt ist. Auch hier dichtet die Abtrennung (20) den Kolben an seiner offenen Seite hin ab. Die Öffnung des Kolbens (21) gemäß Fig. 4f und Fig. 4g kann sich entweder über die gesamte Breite erstrecken (dargestellt) oder aber nur über einen Teil davon (nicht dargestellt).

Um ein Verkanten des Kolbens (21) zu verhindern, können an dem Kolben und / oder der Seitenwandung der Kammer (17) auch Führungseinrichtungen ausgebildet sein, z.B. Führungsschienen oder Führungsrippen (nicht abgebildet). Zur Verbesserung des Gleitens des Kolbens (21) durch die Öffnung (18) und die Kammer (17) kann der Kolben (21) oder die Wand der Kammer (17) mit einem pharmakologisch verträglichen Schmiermittel beschichtet sein. Derartige Schmiermittel sind dem Stand der Technik bekannt und umfassen z.B. Sorbitanester, z.B. Sorbitantrioleat, Ölsäure, Lecithin und andere Fettsäuren, Fettalkohole, Ester von Fettsäuren und dergleichen.

Die Führungsröhre (16) für Kanülen oder Kapillaren kann so ausgebildet sein, daß sie eine passgenaue Kapillare (15) dicht zum Stutzen (7) hin versiegelt, wenn sie in den Stutzen (7) hineingesteckt wird. Gegebenenfalls verjüngt sich die Führungsröhre (16) mit zunehmendem Abstand vom Kopf der Verschlusskappe (3). Alternativ oder ergänzend hierzu kann in der Führungsröhre (16) an einer beliebigen Stelle ein durchstechbares Septum bzw. eine elastischer O-Ring-Dichtung (23) angebracht sein. Der Einfachheit halber wird im weiteren Verlauf der Beschreibung der Ausdruck „Septum (23)“ stellvertretend für beides, ein durchstechbares Septum und eine elastischer O-Ring-Dichtung (23) benutzt. Wie der Name bereits ausdrückt, ist es die Aufgabe der Führungsröhre (16) die Kanüle oder Kapillare (15) ohne Komplikationen auf einem vorgegebenen Weg durch die Verschlusskappe (3) zu führen.

An der zum Kopfende hin offenen Seite kann die Führungsröhre (16) einen Originalitätsverschluß oder einen Schutz vor Verunreinigungen aufweisen. Gegebenenfalls können diese Aufgaben auch von dem Septum (23) übernommen werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Kammer (17) über die gesamte Längsachse einen gleichbleibenden Innendurchmesser auf. Die Öffnungen (18) und (19) befinden sich senkrecht zur Längsachse an der Oberseite bzw. der Unterseite der Kammer (17). Beide Öffnungen erstrecken sich über den gesamten Durchmesser der Kammer (17). Der Kolben (21) kann einen geringfügig größeren Außendurchmesser als der Innendurchmesser der Kammer (17) aufweisen, insbesondere wenn er sich in Verschußstellung innerhalb der Kammer (17) befindet (Fig. 3). Dadurch wird ein besserer Verschuß der Öffnung (18) erreicht. Zusätzlich hat das den Vorteil, daß der Kolben (21) die Kammer (17) vollständig entleert, wenn er durch sie hindurch geschoben wird.

Wie bereits beschrieben, sind in den Figuren 5 und 6 Ausführungsformen mit einem hohlen Kolben (21) dargestellt, bei denen der (die) Inhaltsstoff(e) (22) in dem Hohlraum (24) des Kolbens gelagert wird (werden), anstelle direkt in der Kammer (17). In solchen Ausführungsformen schiebt die Kanüle (15) den Kolben (21) gänzlich durch die Kammer (17) bis der Kolben in den Behälter (2) fällt und der Inhalt (22) des Kolbens (21) durch das Lösungsmittel in dem Behälters (2) gelöst oder suspendiert wird.

Eine derartige Variante kann auch so ausgebildet sein, daß der Kolben nicht gänzlich durch die Kammer (17) geschoben werden kann, sondern nur soweit, daß sich der Inhalt (22) in den Behälter (2) ergießen kann (nicht dargestellt). In diesem Fall sind an der Außenwand des Kolbens (21) und/oder der Innenwand der Kammer (17) Führungsschienen und/oder Arretierungen angebracht, die verhindern, daß der Kolben ganz durch die Kammer (17) gedrückt wird (nicht dargestellt). In diesem Fall kann auch die Seitenwand der Kammer (17) eine Öffnung aufweisen, die von dem

Kolben (21) so lange dicht verschlossen wird, bis der Kolben (21) durch die Kanüle (15) wegbewegt wird. Dabei ist die Öffnung so ausgebildet, daß dann durch sie die fertige Aerosolformulierung mittels der Kanüle (15) entnommen werden kann. Kolben (21), Kammer (17), die Kanüle (15) und die Führungsschienen und/oder Arretierungen sind dabei so ausgebildet, daß der Kolben (21) die Kanüle (15) nicht blockieren kann, nachdem er von ihr in seine Endposition geschoben wurde. Gegebenenfalls bewirkt die Kanüle (15) nur die Anfangsbewegung des Kolbens (21) durch die Kammer (17) und anschließend fällt der Kolben (21) z.B. aufgrund der Schwerkraft oder aufgrund eines weiteren Mechanismus in die Arretierung der Endposition. Dadurch wird verhindert, daß der Kolben (21) die Kanüle (15) blockiert.

In Figur 7 ist eine weitere Variante mit einem hohlen Kolben (21) dargestellt, der die Kammer (17) gänzlich ausfüllt. Der Kolben (21) ist mit seiner Öffnung auf einen in dem Stutzen (7) ausgebildeten stopfenartigen Vorsprung (27) aufgesteckt, der gleichzeitig den Kolben (21) in der Kammer (17) hält und die Öffnung des Kolbens (21) dicht verschließt. In dieser Variante ist die Öffnung des Kolbens (21) so ausgebildet, daß nur ein Teil der Seitenwand offen ist. Die Führungsröhre (16) führt bis zu einem geschlossenen Teil der Seitenwand des Kolbens (21), so daß die Kanüle (15) an dieser Stelle ansetzen kann, um den Kolben (21) aus seiner Verankerung mit dem Vorsprung (27) zu lösen und in den Behälter (2) zu stoßen. Der Kolben (21) kann auch mehrere Öffnungen aufweisen, die durch mehrere stopfenartige Vorsprünge (27) in dem Stutzen (7) verschlossen sind (Fig. 8).

In solchen Varianten braucht die Innenöffnung (19) nicht notwendigerweise durch eine Abtrennung (20) verschlossen zu werden, doch könnte dies erfolgen (nicht dargestellt).

Fig. 9 zeigt eine Ausführungsform der Verschlusskappe (3) ähnlich der in Fig. 3 dargestellten, bei der die Kammer (17) durch eine Abtrennung (25) in zwei Kompartimente aufgeteilt ist. Die Abtrennung (25) ist ähnlich wie die Abtrennung (20) leicht zu öffnen oder entfernen. Die Kompartimente dienen zur getrennten

Aufnahme von zwei oder mehr Wirkstoffen oder Zusatzstoffen. Analog können auch mehr als zwei Kompartimente ausgebildet sein (nicht dargestellt).

In einer Ausführungsform, bei der die Kammer (17) wenigstens zwei Kompartimente aufweist, kann in einem der Kompartimente, z.B. dem Kompartiment, das nicht durch die Abtrennung (20) verschlossen ist (oberes Kompartiment), ein pharmakologisch verträgliches Lösungsmittel mit sehr gutem Lösungsvermögen für den Wirkstoff gelagert werden. Ein solches Lösungsmittel kann z.B. von der oben definierten Art oder andere dem Stand der Technik bekannte Lösungsmittel sein, z.B. reiner Ethanol.

In einer solchen Ausführungsform kann der Kolben (21) mit einem oder mehreren Dornen oder Schneiden versehen sein. In einem Zwei-Stufen-Mechanismus wird der Kolben (21) zunächst soweit in die Kammer gedrückt, daß nur die Abtrennung (25) geöffnet wird und das Lösungsmittel aus dem oberen Kompartiment in das untere Kompartiment läuft und den darin befindlichen Wirkstoff (22) auflöst oder suspendiert. In einem zweiten Schritt kann dann der Kolben (21) weiter bewegt werden, so daß die Abtrennung (20) geöffnet wird und sich der gelöste oder suspendierte Wirkstoff in den Behälter (2) ergießt.

Auch kann in diesem Fall anstelle des Kolbens (21) eine durchstechbare Membran ausgebildet sein. Die Dimension der Führungsröhre (16) und des oberen Kompartiments ist in diesem Fall derart, daß die Kanüle (15) gerade die Abtrennung (25) durchstechen oder aufreißen kann, so daß das Lösungsmittel in das untere Kompartiment läuft und den Wirkstoff auflöst oder suspendiert. Die Abtrennung (20) ist dann so beschaffen oder mit dem Stutzen verbunden, daß durch das Lösungsmittel die Verbindung der Abtrennung (20) mit dem Stutzen (7) aufgehoben wird, so daß sich die eben beschriebene Wirkstofflösung oder -suspension in den Behälter (2) vollständig ergießen kann.

Die zuletzt beschriebenen Varianten sind dann von Vorteil, wenn der Wirkstoff in der Kammer (17) ein Feststoff ist, der sich nicht ausreichend schnell in dem für die

pharmazeutische Formulierung vorgesehenen Lösungsmittel auflöst oder suspendiert.

Alternativ kann das Durchmischen des Lösungsmittels in dem oberen Kompartiment mit dem (den) Inhaltsstoff(en) (22) im unteren Kompartiment auch unmittelbar vor dem Einsetzen der Kartusche in den Inhalator durchgeführt werden, z.B. indem der Benutzer die Verschlusskappe (3) gegen den Behälter (2) drückt und dadurch über einen diesbezüglich geeignete Mechanik die erste Stufe des Mechanismus durchführt. Ein derartiger Mechanismus kann unabhängig von der Anzahl der Kompartimente in der Kammer (17) ausgebildet sein, d.h. gegebenenfalls ist in der Kammer (17) nur ein einziges Kompartiment ausgebildet.

Fig. 10 zeigt eine Ausführungsform analog der Fig. 3, bei der an der Verschlusskappe (3) anstelle der passgenauen Führungsröhre (16) für die Kapillare (15) eine breitere Führungsröhre (26) ausgebildet ist. In dieser Ausführungsform wird der Kolben (21) auf der zum Kopf der Verschlusskappe (3) hin orientierten Seite durch ein durchstechbares Septum bzw. eine elastische O-Ring-Dichtung (23) gehalten. Auch in diesem Fall kann die Führungsröhre (26) durch einen Originalitätsverschluß oder einen Schutz vor Verunreinigung an ihrem offenen Ende am Kopf der Verschlusskappe verschlossen sein.

In anderen Ausführungsformen ist keine Führungsröhre (16) bzw. keine Röhre (26) ausgebildet. In diesen Fällen ist in der Oberseite der Verschlusskappe (3) ein Septum bzw. eine elastische O-Ring-Dichtung (23) integriert, unter dem sich unmittelbar der Kolben (21) oder die Kammer (17) befindet. Eine solche Ausführungsform ist zeichnerisch nicht dargestellt, ähnelt jedoch sehr stark der in Fig. 10 dargestellten Ausführungsform.

In den bisher beschriebenen Ausführungsform(en) der Figuren 3 bis 10 sind Kammer (17), Öffnung (18), Öffnung (19) und Kolben (21) so dimensioniert, daß der Kolben (21) die Öffnung (18) fest verschließt, aber durch Druck der Kapillare (15)

vollständig durch die Kammer (17) und die Öffnung (19) hindurch geschoben werden kann. Im Fall der Ausführungsformen der Figuren 3 bis 6 und 9 und 10 öffnet sich die Abtrennung (20) durch die Bewegung des Kolbens (21) in die Kammer (17) aufgrund der durch die Kapillare bzw. Kanüle (15) ausgeübten Kraft, indem sie z.B. aufgrund der Druckzunahme im Inneren der Kammer (17) reißt und/oder durch einen oder mehrere am Kolben (21) ausgebildete(n) Dorn(e) oder Schneide(n) aufgestochen wird. Durch das Öffnen der Abtrennung (20) ergießt sich der Inhalt der Kammer (17) in den Behälter (2) mit dem Lösemittel. Gestalt und Anordnung der für diesen Vorgang beteiligten Elemente sind derart, daß die Kanüle (15) mit dem Inhalt der Kammer nicht in Berührung kommt, sowohl bevor als auch nachdem er mit dem Inhalt des Behälters (2) vermischt wird (wurde). Dadurch wird ein Verstopfen der Kanüle (15) verhindert.

Eine andere Ausführungsform ist in Fig. 11 dargestellt und betrifft eine Verschlusskappe (3) bei der der Stutzen (7) innen weitgehend hohl ist und dadurch die Kammer (17) bildet. Die Führungsröhre (16) führt vom Kopf der Verschlusskappe (3) durch die Kammer (17) bis zum Kolben (21), der von der unteren Seitenwand der Kammer (17) gehalten wird und die Kammer (17) und die Führungsröhre (16) dicht verschließt. Der Kolben (21) verschließt gleichzeitig die Führungsröhre (16) gegenüber der Kammer (17). In der Führungsröhre befindet sich ein Septum (23). Der Kolben (21) ist derart ausgebildet, daß er mittels der Kanüle oder Kapillare (15) in den Behälter (2) hineingedrückt werden kann. Gegebenenfalls kann die Kammer (17) durch Trennwände (nicht dargestellt), die parallel zur Längsachse des Stutzens ausgebildet sind, in verschiedenen Kompartimente geteilt werden, die alle durch den Kolben (21) versiegelt werden (nicht dargestellt).

In Fig. 12 ist eine Verschlusskappe mit einem Stutzen (7) dargestellt, in dem eine Führungsröhre (16) mit einem durchstechbaren Septum (23) ausgebildet ist. Die Führungsröhre (16) reicht bis zum Fuß des Stutzens (7), wo über Sollbruchstellen (29) die Kammer (17) aufgehängt ist. In dieser Ausführungsform liegt die Öffnung (19) parallel zur Längsachse des Stutzens (7) und ist mit der Abtrennung (20) dicht

verschlossen. Die Abtrennung (20) reicht über die Öffnung (19) hinaus und ist an der Stelle (30) fest mit dem Stutzen (7) verbunden. Durchstößt eine Kapillare (15) das Septum (23) und drückt auf die Kammer (17), reißen zunächst die Sollbruchstellen (29) ab. Durch das Eigengewicht der Kammer (17) oder den weiteren Druck durch die Kanüle (15) wird dann die Abtrennung (20) über der Öffnung (19) so aufgerissen, daß die Abtrennung (20) weiterhin mit dem Stutzen (7) verbunden bleibt, die Kammer (17) selbst jedoch in den Behälter (2) fällt. Gegebenenfalls können die Sollbruchstellen (29) als eine leicht abreißbare Folie oder Klebestreifen ausgebildet sein, die (der) an der gegenüber der Abtrennung (20) liegenden Seite die Kammer (17) mit dem Stutzen (7) verbindet. Alternativ kann die Kammer (17) ausschließlich über die Abtrennung (20) mit dem Stutzen (7) verbunden sein. In diesem Fall fehlen die Sollbruchstellen (29).

Falls ein Wirkstoff als Lösung appliziert werden soll und als Suspensionen in der Kammer (17) aufbewahrt wird, werden Ausführungsformen gemäß der Fig. 3, 4, 9 und 10 bevorzugt, insbesondere solche bei denen die Abtrennung (20) in Form einer Siegelfolie mit einer Aluminiumschicht ausgebildet ist. Diese Ausführungsformen haben den Vorteil, daß durch Druck des Kolbens (21) in der Kammer (17) ein Überdruck aufgebaut wird, der dazu führt, daß die Abtrennung (20) reißt und die Suspension mit Druck aus der Kammer (17) austritt und sich schnell in dem Lösungsmittel in dem Behälter (2) löst.

Behälter und Verschußkappe werden im allgemeinen aus einem verformbaren Kunststoff gefertigt. Die Wandungen des Behälters sind so gefertigt, daß sie bei der Entnahme der Flüssigkeit ausreichend nachgeben bzw. zusammenfallen. Die Abtrennung (20) besteht im allgemeinen aus einer dünnen Kunststoffolie. Bevorzugt enthält die Abtrennung (20) eine dünne Aluminiumfolie.

Die erfindungsgemäße Kartusche mit Arzneimittelformulierungen für ein Inhalationsgerät soll eine lange Lagerfähigkeit aufweisen. Hierzu ist es erforderlich, daß das Lösungsmittel aus dem Behälter (2) vor Gebrauch nicht in die Kammer (17),

die den Wirkstoff enthält, diffundieren kann. Neben einer ausreichenden Wandstärke der Kammer, kann zusätzlich eine Aluminiumbeschichtung auf den Außenflächen oder den Innenflächen der Kammer (17) aufgebracht sein.

Die Kartusche ist bevorzugt derart dimensioniert sein, daß sie in Inhalatoren, wie den eingangs offenbarten, eingesetzt werden kann. Das bevorzugte Fassungsvermögen des Behälters (2) beträgt ca. 5 ml, das der Kammer (17) von 0,001 ml bis zu 0,5 ml, bevorzugt von 0,001 ml bis zu 0,2 ml, besonders bevorzugt von 0,001 ml bis zu 0,05 ml, ganz besonders bevorzugt von 0,001 ml bis zu 0,03 ml.

Für die Herstellung solcher Behälter wie auch für die Verschlusskappe stehen dem Fachmann geeignete Kunststoffe - beispielsweise aus Polystyrol (PS), Polycarbonat (PC), Polymethylmethacrylat (PMMA), Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer (ABS), Polyethylenterephthalat (PET) und andere zur Verfügung.

Es ist hervorzuheben, daß das Einsetzen der Kartusche mit der Kammer (17) in den Inhalator für den Patienten im wesentlichen die gleichen Handgriffe erfordert wie das Einsetzen einer gewöhnlichen Kartusche.

Beispiele für das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat

Im folgenden werden beispielhaft einzelne Formulierungen mit Konzentrations- oder Mengenangaben aufgeführt. Die Beispiele stellen jedoch nur eine Auswahl aus den oben genannten möglichen Formulierungskombinationen dar.

Beispiel 1

5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 µm) werden als Suspension mit 0,015 ml Wasser in der Kammer (17) dosiert. Durch Fumarsäure wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt. Die Konzentration des Formoterol beträgt 333 mg/ml.

Im Behälter (2) werden 4,5 ml einer 1:1 Lösung Wasser/Ethanol (v/v) vorgelegt. Die Lösung enthält 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na- EDTA und ist mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt.

Nach Vermischen beträgt die Formoterol-Konzentration der zu applizierenden Formulierung ca. 1,1 mg/ml.

Beispiel 2

5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 μm) werden Suspension mit 0,015ml einer 20Gew% wäßrigen NaCl-Lösung in der Kammer (17) dosiert. Durch HCl wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt.

Im Behälter (2) werden 4,5 ml einer 1:1 Lösung Wasser/Ethanol (v/v) vorgelegt. Die Lösung enthält 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na- EDTA und ist mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt.

Analog werden Kartuschen mit Formoterol als Wirkstoff bereit gestellt, bei denen der Gehalt an Formoterol bevorzugt zwischen 100 und 400 mg/ml, besonders bevorzugt zwischen 250 und 350 mg/ml liegt.

Beispiel 3

In dem Behälter (2) werden in 4,5 ml Wasser als Lösungsmittel 0,1 Gew.% Tiotropiumbromid, 0,01 Gew.% Benzalkoniumchlorid, 0,05 Gew.% EDTA formuliert. Mit Salzsäure wird ein pH-Wert von 3,0 eingestellt.

In der Kammer (17) befindet sich eine 10 mg schwere Tablette bestehend aus 0,5 mg der Puffersubstanz $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ und 9,5 mg NaCl.

Beim Einsatz der Kartusche in den Inhalator wird die Puffersubstanz der Kammer (17) mit der Lösung in dem Behälter (2) vermischt und dadurch ein pH-Wert von 3,5 eingestellt.

Analog werden Kartuschen mit Tiotropiumbromid als Wirkstoff bereit gestellt, bei denen der Gehalt an Tiotropiumbromid bevorzugt zwischen 0,002 und 0,4 Gew.% liegt, besonders bevorzugt zwischen 0,0005 und 0,2 Gew. Der pH-Wert der Lösung im Behälter (2), vor Vermischung mit dem Puffer in der Kammer (17) liegt in diesen Fällen bevorzugt unter 4,0, besonders bevorzugt zwischen 2,0 und 3,0 und ganz besonders bevorzugt zwischen 2,5 und 3,0.

Patentansprüche

1. Vorrichtung aus Verschlusskappe (3) und einem Behälter (2) in Form einer Kartusche zur getrennten Lagerung eines Wirkstoffs und einer pharmakologisch verträglichen Flüssigkeit, wobei die Verschlusskappe (3) ein Stutzen (7) aufweist, der während des Aufschiebens der Verschlusskappe (3) auf den Hals des Behälters (2) einen Teil des Behälterinhalts verdrängt, dadurch gekennzeichnet, daß eine Kammer (17) fest mit dem Stutzen (7) verbunden ist oder darin integriert ist und mindestens eine Öffnung enthält, die durch einen beweglichen Kolben (21) fest verschlossen ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß sich in der Verschlusskappe zwischen Kolben (21) und Außenumgebung ein durchstoßbares Septum (23) befindet.
3. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verschlusskappe eine Führungsröhre (16) zum Durchführen einer Kapillare oder Kanüle (15) durch die Verschlusskappe (3) ausgebildet ist.
4. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in der Führungsröhre (16) ein durchstoßbares Septum bzw. eine elastische O-Ring-Dichtung (23) ausgebildet ist.
5. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer eine weitere Öffnung enthält, die durch eine durchstoßbare, abreißbare oder bewegliche Abtrennung (20) dicht verschlossen ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Abtrennung (20) als eine Siegelfolie ausgebildet ist.

7. Verschlusskappe nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer (17) zwei oder mehr Kompartimente enthält, die übereinander angeordnet sind und jeweils durch eine durchstoßbare, aufreißbare oder bewegliche Abtrennung (25) gegeneinander dicht abgeschlossen sind.
8. Verschlusskappe, nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Kolben (21) die Form eines Zylinders mit einem Verhältnis Länge zu Durchmesser von 1,2 bis 2,0 aufweist.
9. Verschlusskappe nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Kammer (17) hin orientierte Seite des Kolbens (21) abgeschrägt ist, spitz zuläuft und/ oder an der Seite, die zur Kammer (17) hin orientiert ist, einen oder mehrere Dorn(e) oder eine oder mehrere Schneide(n) hat.
10. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer (17) mit einem passgenauen Kolben (21) ausgefüllt ist, der einen Hohlraum (24) beinhaltet, der an einer Seite eine Öffnung aufweist.
11. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Öffnung des Hohlraums (24) durch die Abtrennung (20) oder die Seitenwand der Kammer (17) versiegelt ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11 dadurch gekennzeichnet, daß der Hohlraum (24) durch Trennwände in zwei oder mehrere voneinander dicht abgetrennte Kompartimente aufgeteilt ist und daß jedes Kompartiment durch die Abtrennung (20) oder die Seitenwand der Kammer (17) versiegelt ist.

13. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Kolben (21) eine Aussparung (28) ausgebildet ist, die mit ihrer Öffnung zum Kopf der Verschlusskappe (3) hin orientiert ist.
14. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Kolben (21) und/oder die Wand der Kammer (17) mit einem pharmakologisch verträglichen Schmiermittel, bevorzugt Ölsäure, Lecithin oder ein Sorbitanester, wie z.B. Sorbitantrioleat, beschichtet ist.
15. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer (17) nur eine Öffnung (19) am unteren Ende des Stutzens (7) enthält, die durch einen Kolben (21) dicht verschlossen ist und daß die Führungsröhre (16) für Kapillaren oder Kanülen durch die Kammer (17) bis zum Kolben (21) führt.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer so in mehrere Kompartimente aufgeteilt ist, daß alle Kompartimente durch den Kolben (21) versiegelt werden.
17. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 10, 11, 12, 13, 14, 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Kolben (21) mit dem Hohlraum (24) über eine oder mehrere Öffnungen des Kolbens (21) durch einen oder mehrere an dem Stutzen (7) ausgebildete(n) stopfenartige(n) Vorsprünge (Vorsprung) (27) befestigt ist.
18. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Kolben (21) bis zu 5 % breiter ist, als die Öffnung, die er verschließt.
19. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer (17) eine Arzneimittelkonzentrat, bevorzugt

eine Suspension oder Lösung, insbesondere bevorzugt eine Suspension, in einer pharmakologisch verträglichen treibmittelfreien Flüssigkeit, bevorzugt Wasser, eine wäßrige Lösung mit einem pharmakologisch verträglichen Salz, Ethanol oder ein Gemisch davon, mit einem oder mehreren Wirkstoffe(n) enthält, wobei der oder die Wirkstoff(e) insbesondere für die inhalative Therapie geeignet (ist) sind.

20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoff(e) aus der Gruppe der Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, Leukotrien-Antagonisten und / oder Steroide ausgewählt ist (sind).
21. Vorrichtung nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoff(e) Formoterol, Tiotropium und/oder Salbutamol und/oder ein Salz davon (ist) sind.
22. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Wirkstoffe zwischen 75 mg/ml und 1000 mg/ml liegt, insbesondere bevorzugt zwischen 75 mg/ml und 500 mg/ml, ganz besonders bevorzugt zwischen 100 mg/ml und 400 mg/ml.
23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer (17) eine Suspension von Formoterol in einer Konzentration zwischen 75 mg/ml und 500 mg/ml, bevorzugt zwischen 100 und 400 mg/ml, besonders bevorzugt zwischen 250 und 350 mg/ml enthält.
24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffkonzentrat in der Kammer (17) eine Säure, ein Konservierungsmittel und / oder einen Komplexbildner enthält.
25. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter (2) eine pharmakologisch verträgliche,

treibmittelfreie Flüssigkeit, bevorzugt Wasser, eine wäßrige Salzlösung, Ethanol oder ein Gemisch davon, enthält, die gegebenenfalls eine Säure, einen Komplexbildner, ein Konservierungsmittel, ein oberflächenaktives Mittel und/oder eine Puffersubstanz enthält.

26. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel einen oder mehrere Arzneistoff(e) enthält, die bevorzugt aus der Gruppe der Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, Leukotrien-Antagonisten und / oder Steroide ausgewählt ist (sind).
27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Kammer (17) eine Puffersubstanz, bevorzugt Natrium- oder Kaliumdihydrogenphosphat und/oder Dinatrium- oder Dikaliumhydrogenphosphat und/oder Gemische daraus beinhaltet.
28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 19 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter eine Lösung von Tiotropiumbromid mit einem Anteil zwischen 0,002 und 0,4 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,0005 und 0,2 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,1 Gew.% enthält, die einen pH-Wert von 2,0 bis 4,0, bevorzugt 2,0 bis 3,0 und besonders bevorzugt 2,8 aufweist.
29. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Verschlusskappe (3) zusammen mit einem Behälter (2) eine Kartusche für einen Zerstäuber bildet.
30. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 als Container für flüssige Arzneimittelformulierungen in Inhalatoren zur Erzeugung von zur medizinischen Therapie, insbesondere für die inhalative Therapie geeigneten Aerosolen.

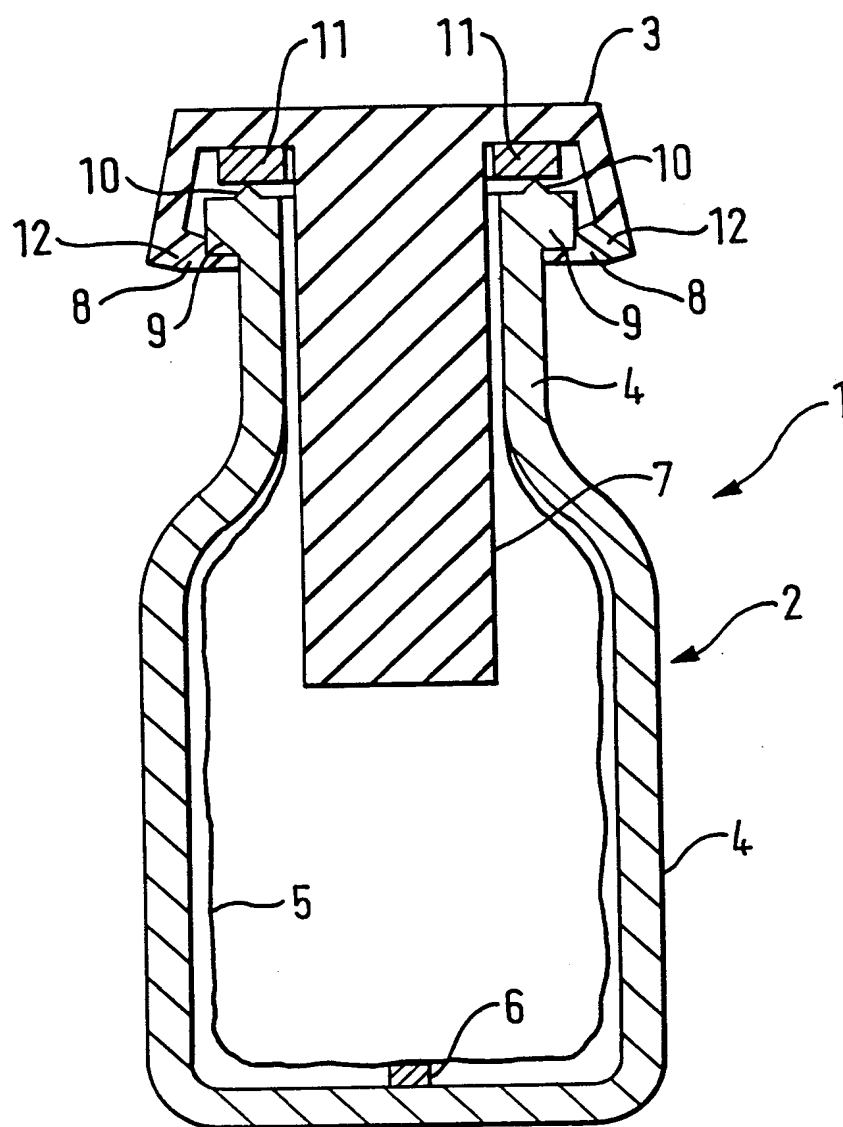
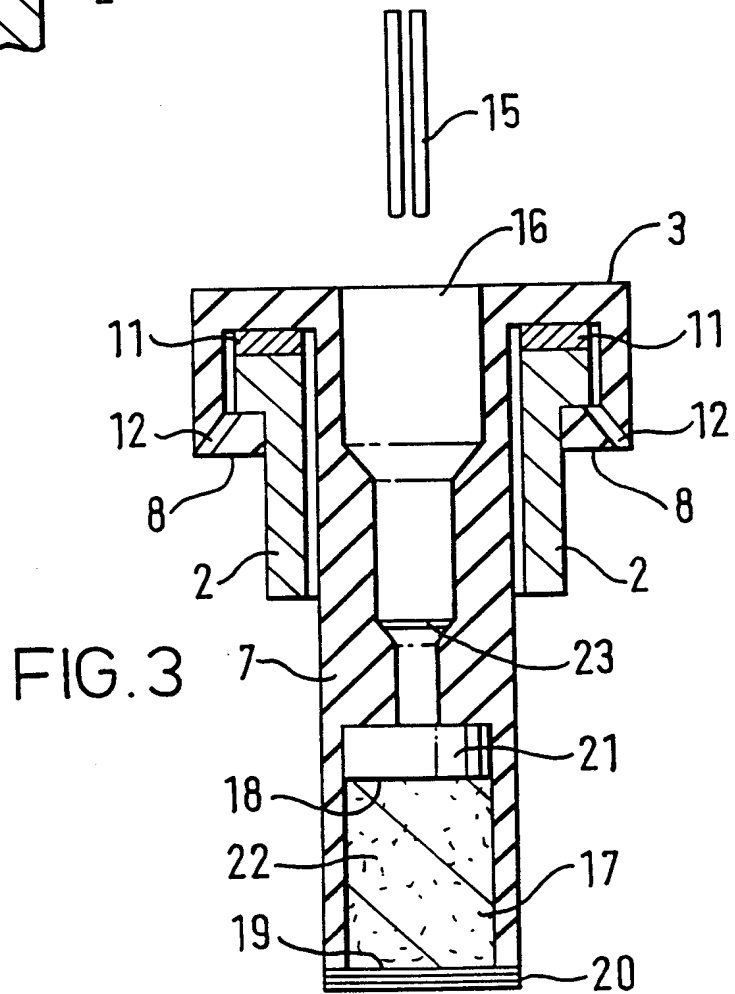
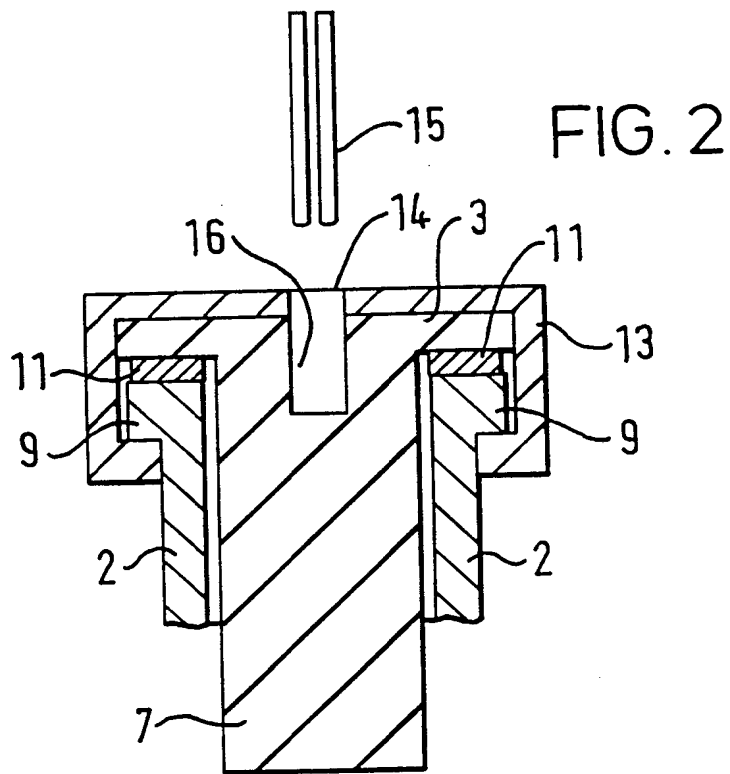
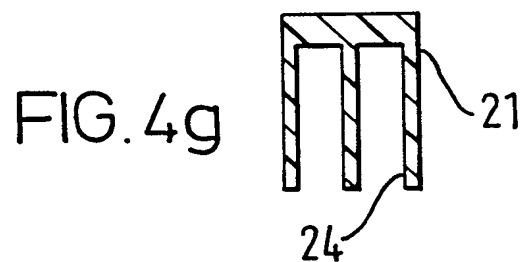
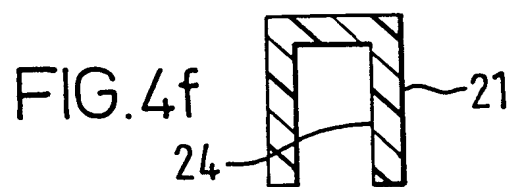
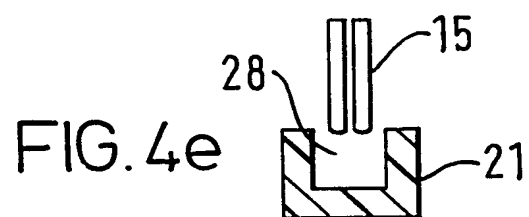
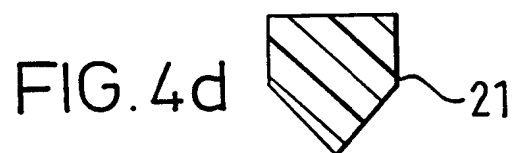
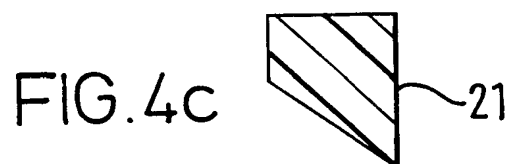
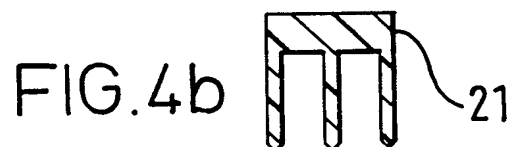
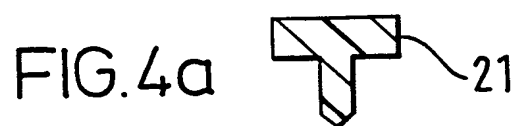


FIG. 1





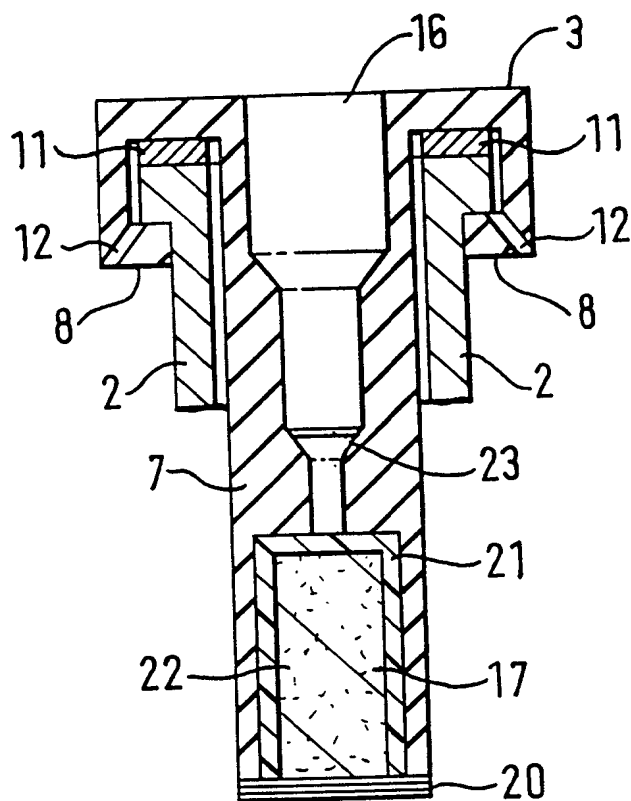


FIG. 5

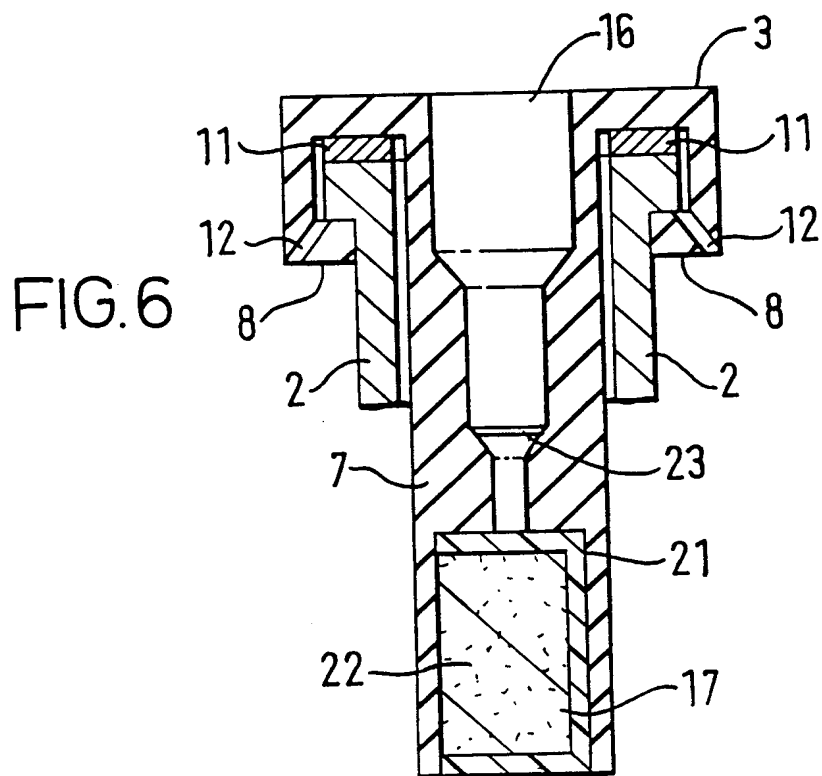


FIG. 6

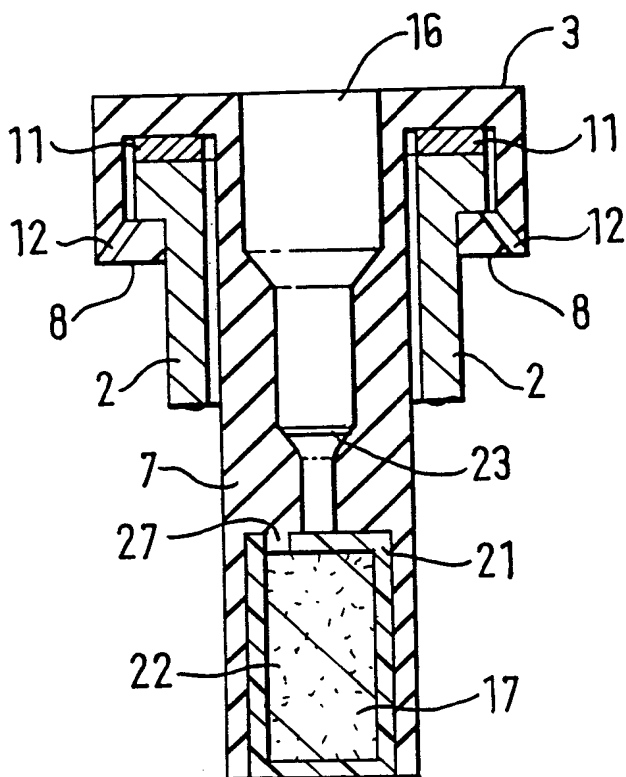


FIG. 7

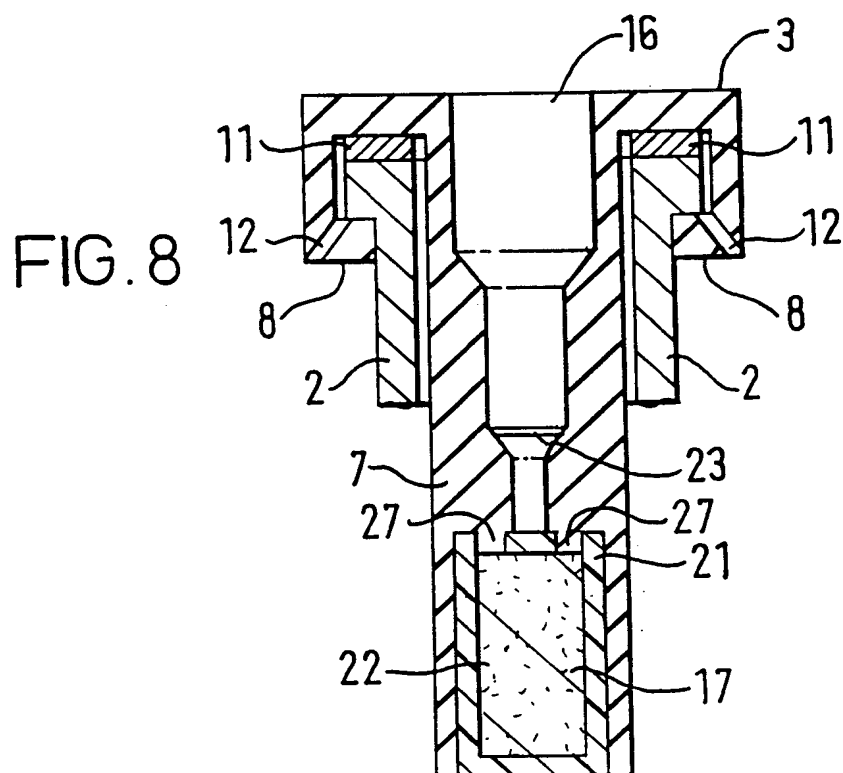


FIG. 8

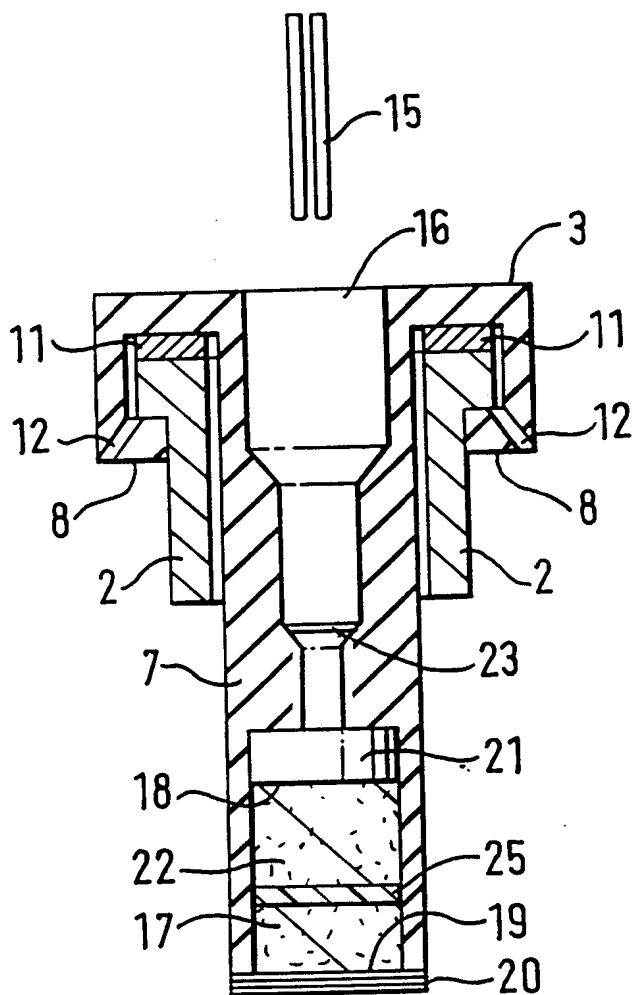


FIG. 9

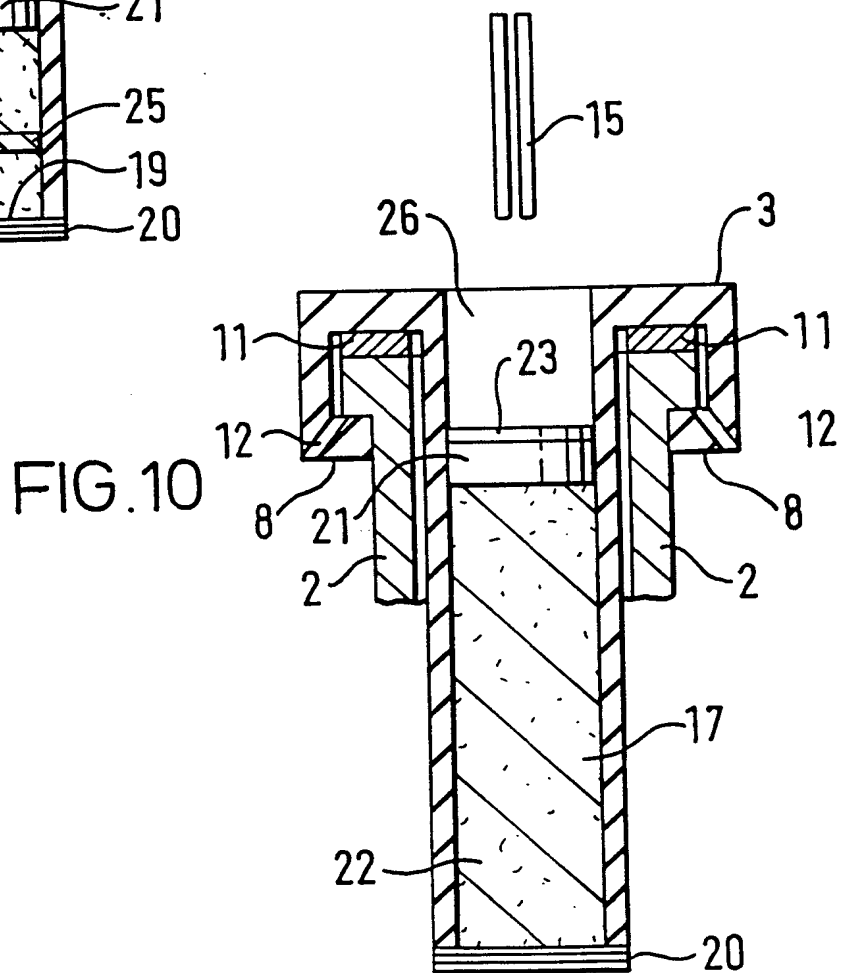


FIG. 10

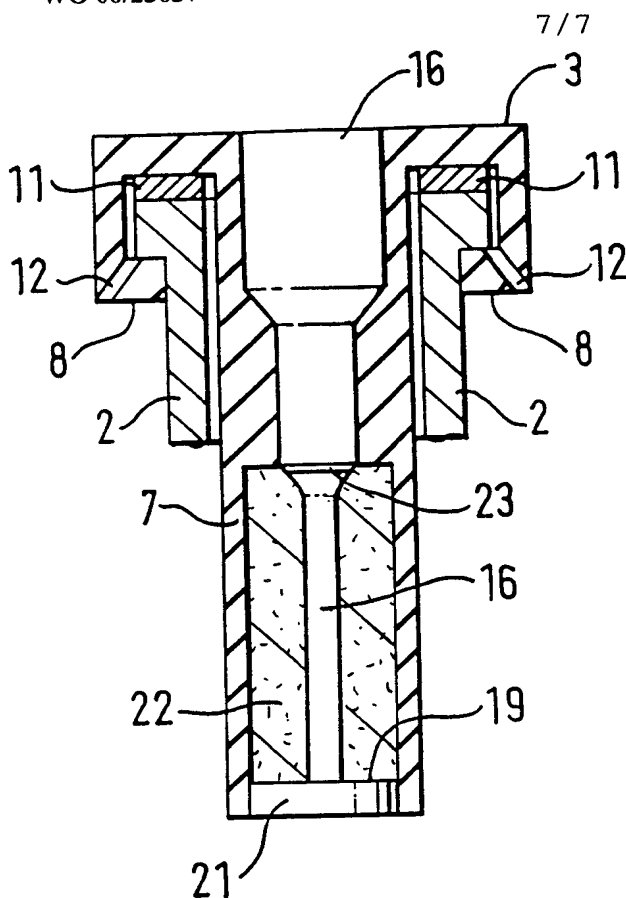
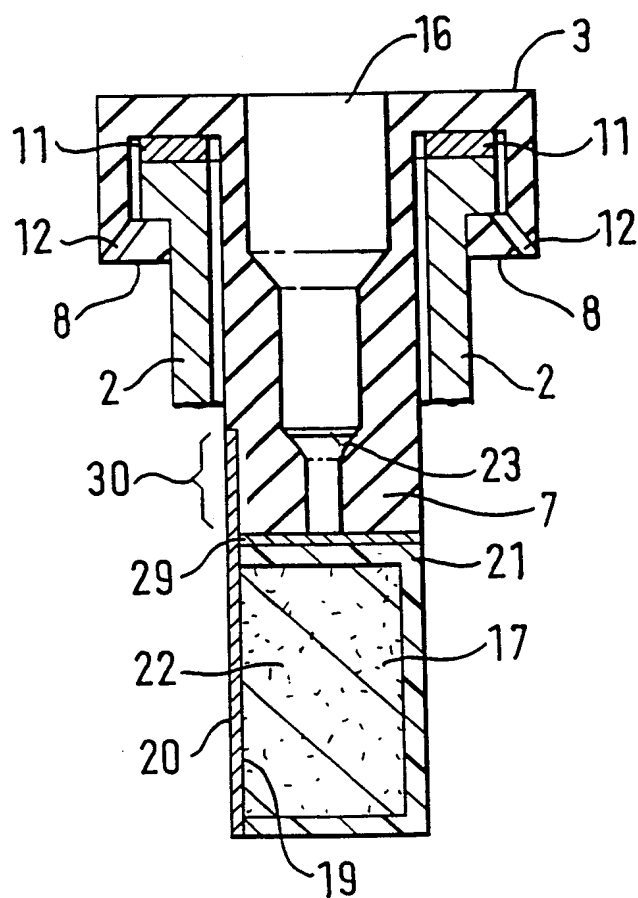


FIG. 12



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61J1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61J B65B B65D A61M B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 778 221 A (CUSI LAB) 11 June 1997 (1997-06-11)	1,5,6,9, 10,25
Y	claim 1; figures	3,4, 19-23, 29,30
Y	DE 196 15 422 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 20 November 1997 (1997-11-20) cited in the application column 4, line 15 - line 30; claims	3,4, 19-23, 29,30
A	US 4 727 985 A (MCNEIRNEY JOHN ET AL) 1 March 1988 (1988-03-01) claims 1-10; figures	1-4
A	US 2 362 103 A (SMITH) 7 November 1944 (1944-11-07) the whole document	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 2000

Date of mailing of the international search report

01/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villeneuve, J-M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT.

International Application No

PCT/EP 99/07589

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 842 836 A (OGLE R) 22 October 1974 (1974-10-22) column 3, line 49 - line 58 -----	7, 12
A	US 5 533 994 A (MEYER GABRIEL) 9 July 1996 (1996-07-09) -----	19, 29, 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0778221 A	11-06-1997	ES 2128220 A AU 711119 B AU 4075595 A CA 2166224 A CN 1195515 A FI 956328 A JP 9154918 A US 5782345 A	01-05-1999 07-10-1999 12-06-1997 05-06-1997 14-10-1998 05-06-1997 17-06-1997 21-07-1998
DE 19615422 A	20-11-1997	AU 2699797 A BG 102895 A BR 9708699 A CA 2251828 A CN 1216942 A WO 9739831 A EP 0892681 A NO 984837 A NZ 332520 A PL 329385 A SK 144798 A	12-11-1997 30-07-1999 03-08-1999 30-10-1997 19-05-1999 30-10-1997 27-01-1999 16-10-1998 30-08-1999 29-03-1999 10-03-1999
US 4727985 A	01-03-1988	AU 585431 B AU 6919787 A DK 91387 A EP 0236033 A JP 62281947 A KR 8901583 B NZ 219395 A	15-06-1989 01-10-1987 24-08-1988 09-09-1987 07-12-1987 09-05-1989 27-10-1989
US 2362103 A	07-11-1944	NONE	
US 3842836 A	22-10-1974	US 3857392 A US 3858580 A	31-12-1974 07-01-1975
US 5533994 A	09-07-1996	AT 94749 T AT 93382 T CA 2006582 A CA 2006584 A,C WO 9007318 A WO 9007319 A DE 68908700 D DE 68908700 T DE 68909402 D DE 68909402 T EP 0403626 A EP 0406374 A ES 2044548 T ES 2045897 T JP 6069474 B JP 3504568 T JP 6069475 B JP 3504569 T US 5487737 A	15-10-1993 15-09-1993 27-06-1990 27-06-1990 12-07-1990 12-07-1990 30-09-1993 07-04-1994 28-10-1993 31-03-1994 27-12-1990 09-01-1991 01-01-1994 16-01-1994 07-09-1994 09-10-1991 07-09-1994 09-10-1991 30-01-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07589

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61J1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61J B65B B65D A61M B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 778 221 A (CUSI LAB) 11. Juni 1997 (1997-06-11)	1,5,6,9, 10,25
Y	Anspruch 1; Abbildungen	3,4, 19-23, 29,30
Y	DE 196 15 422 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 20. November 1997 (1997-11-20) in der Anmeldung erwähnt Spalte 4, Zeile 15 - Zeile 30; Ansprüche	3,4, 19-23, 29,30
A	US 4 727 985 A (MCNEIRNEY JOHN ET AL) 1. März 1988 (1988-03-01) Ansprüche 1-10; Abbildungen	1-4
A	US 2 362 103 A (SMITH) 7. November 1944 (1944-11-07) das ganze Dokument	1
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

² Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Villeneuve, J-M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07589

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 842 836 A (OGLE R) 22. Oktober 1974 (1974-10-22) Spalte 3, Zeile 49 - Zeile 58 ---	7,12
A	US 5 533 994 A (MEYER GABRIEL) 9. Juli 1996 (1996-07-09) -----	19,29,30

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07589

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0778221 A	11-06-1997	ES 2128220 A	01-05-1999
		AU 711119 B	07-10-1999
		AU 4075595 A	12-06-1997
		CA 2166224 A	05-06-1997
		CN 1195515 A	14-10-1998
		FI 956328 A	05-06-1997
		JP 9154918 A	17-06-1997
		US 5782345 A	21-07-1998
DE 19615422 A	20-11-1997	AU 2699797 A	12-11-1997
		BG 102895 A	30-07-1999
		BR 9708699 A	03-08-1999
		CA 2251828 A	30-10-1997
		CN 1216942 A	19-05-1999
		WO 9739831 A	30-10-1997
		EP 0892681 A	27-01-1999
		NO 984837 A	16-10-1998
		NZ 332520 A	30-08-1999
		PL 329385 A	29-03-1999
		SK 144798 A	10-03-1999
US 4727985 A	01-03-1988	AU 585431 B	15-06-1989
		AU 6919787 A	01-10-1987
		DK 91387 A	24-08-1988
		EP 0236033 A	09-09-1987
		JP 62281947 A	07-12-1987
		KR 8901583 B	09-05-1989
		NZ 219395 A	27-10-1989
US 2362103 A	07-11-1944	KEINE	
US 3842836 A	22-10-1974	US 3857392 A	31-12-1974
		US 3858580 A	07-01-1975
US 5533994 A	09-07-1996	AT 94749 T	15-10-1993
		AT 93382 T	15-09-1993
		CA 2006582 A	27-06-1990
		CA 2006584 A,C	27-06-1990
		WO 9007318 A	12-07-1990
		WO 9007319 A	12-07-1990
		DE 68908700 D	30-09-1993
		DE 68908700 T	07-04-1994
		DE 68909402 D	28-10-1993
		DE 68909402 T	31-03-1994
		EP 0403626 A	27-12-1990
		EP 0406374 A	09-01-1991
		ES 2044548 T	01-01-1994
		ES 2045897 T	16-01-1994
		JP 6069474 B	07-09-1994
		JP 3504568 T	09-10-1991
		JP 6069475 B	07-09-1994
		JP 3504569 T	09-10-1991
		US 5487737 A	30-01-1996